

TESIS DOCTORAL

**TROMBOSIS VENOSA PORTAL NO TUMORAL:
INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO EN UNA
COHORTE MULTICÉNTRICA DE PACIENTES CON
CIRROSIS HEPÁTICA**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



MARTA LÓPEZ GÓMEZ

Madrid, Mayo 2017

La trombosis venosa portal (TVP) no tumoral es una complicación de la cirrosis hepática y su presencia se relaciona con una mayor morbilidad y mortalidad. Los mecanismos que favorecen su desarrollo en pacientes con hepatopatía avanzada son un estado de hipercoagulabilidad, la disminución del flujo portal y la disfunción endotelial. La presencia de una TVP puede condicionar la realización o no de un trasplante hepático y por tanto su diagnóstico precoz y el consiguiente tratamiento anticoagulante pueden conducir a la resolución del trombo y de esta forma aumentar la supervivencia de los pacientes. Los objetivos fueron determinar la incidencia anual de la TVP en una cohorte multicéntrica de pacientes cirróticos en seguimiento en la consulta de hepatología desde septiembre 2013 a septiembre 2016 y evaluar los factores clínicos, analíticos y radiológicos que predisponen a la aparición de la misma así como la tasa de complicaciones asociadas. Se reclutaron todos los pacientes consecutivos con sospecha de cirrosis hepática incluidos en una base de datos prospectiva que acudieron a la consulta de Hepatología de ambos hospitales del 1 de septiembre de 2013 al 1 de septiembre de 2014. En nuestro estudio, la incidencia de TVP durante el primer año del estudio fue del 3,7%. La incidencia acumulada de TVP durante los 36 meses de seguimiento fue del 5,9%. Los factores clínico-analíticos que se relacionaron con la presencia de TVP fueron niveles bajos de albúmina y la presencia previa de descompensación hepática (encefalopatía hepática), indicando una relación directa con el grado de hepatopatía avanzada. El tratamiento previo con betabloqueantes se relacionó con la presencia de TVP. La importancia de este estudio radica especialmente en este aspecto, ya que el uso de estos fármacos en nuestra cohorte de pacientes cirróticos, parece tener una influencia sobre el desarrollo de la TVP secundario a la disminución de la velocidad portal. Por otra parte, la presencia de TVP condiciona de forma significativa una mayor tasa de complicaciones a 36 meses de seguimiento respecto a los pacientes que no presentan TVP. De forma proporcional, el número de trasplantes fue mayor en los pacientes con TVP, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. La TVP es una manifestación o un epifenómeno del curso de la cirrosis hepática y forma parte del espectro de complicaciones relacionadas con la hepatopatía avanzada. Es muy importante detectar aquellos pacientes con factores de riesgo (signos de insuficiencia hepática medida mediante los niveles de albúmina, disminución del flujo portal, presencia de descompensaciones previas y tratamiento previo con betabloqueantes) y realizar un diagnóstico y tratamiento precoces para evitar las complicaciones hepáticas y en última estancia, para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la mortalidad.

TROMBOSIS VENOSA PORTAL NO TUMORAL: INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO EN UNA COHORTE MULTICÉNTRICA DE PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

Memoria de tesis doctoral para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía
Madrid, mayo de 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

DOCTORANDO

MARTA LÓPEZ GÓMEZ

Médico residente del Servicio de Gastroenterología y Hepatología

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid

DIRECTOR

JOSÉ LUÍS CALLEJA PANERO

Jefe Unidad Hepatología del Servicio de Gastroenterología y Hepatología

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid

Profesor Titular de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

DEDICATORIA

A Pablo y mi familia, lo más importante de mi vida

AGRADECIMIENTOS

Al profesor y gran médico José Luís Calleja, por ayudarme a llevar acabo este proyecto. Le agradezco el haberme guiado siempre por el camino correcto, primando la excelencia y el buen hacer de las cosas. Mi profundo agradecimiento por haberme dado la oportunidad de realizar la tesis con él y con su gran equipo de hepatología.

A Luis Abreu, por el gran jefe que es, por transmitirme su cariño y su gran conocimiento sobre la medicina y la vida.

A Elba, una gran persona, médica e investigadora, por transmitirme el interés por la investigación, porque sin ella, todo esto no hubiera sido posible. Su ayuda y confianza depositadas en mí, han permitido llevar a cabo la realización este proyecto.

A José Luís y Maribel por ser un ejemplo a seguir como personas y profesionales, por todas sus enseñanzas y buenos consejos.

A todos los médicos del servicio de digestivo (Elba, Aurelio, César, José Luís, Fernando, Natalia, Alberto, Maribel, Yago, Marta C, Virginia, Cris, Irene, Marisa, Mariano, Marta H, Jose S, Carlos, María, Marta M, Borja, José M) por enseñarme tantas cosas y por ser una gran familia que me ha dado todo el cariño y me ha transmitido el saber de la experiencia.

A todas las residentes (Cris, Belén, Lucía, Bea, Pilar, Alejandra y Rosalía) por su apoyo constante y por ser personas con infinitas inquietudes, además de ser muy buenas amigas y compañeras.

A todas las enfermeras y auxiliares del servicio, por enseñarme tantas cosas y darme todo el cariño del mundo.

A Venancio, por transmitirme el afán de superación en la vida y por enseñarme que el trabajo y la disciplina junto con la humildad son imprescindibles para alcanzar el éxito en todos los aspectos de la vida.

A Pablo, mis padres, mi hermana, mis abuelos y mi familia, por su apoyo incondicional durante toda mi vida para alcanzar mis metas, por el amor y cariño que me brindan cada día de sus vidas y me ayudan a elegir el camino correcto y por todas sus enseñanzas que hacen que cada día intente ser mejor persona.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1. CONCEPTO DE TROMBOSIS VENOSA PORTAL.....	11
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA TROMBOSIS VENOSA PORTAL.....	12
1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA TROMBOSIS VENOSA PORTAL.....	15
1.3.1. HIPERCOAGULABILIDAD.....	15
1.3.2. DISMINUCIÓN DEL FLUJO PORTAL.....	20
1.3.3. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.....	21
1.4. FACTORES DE RIESGO DE LA TROMBOSIS VENOSA PORTAL.....	23
1.5. CLÍNICA.....	25
1.6. DIAGNÓSTICO.....	26
1.7. TVP Y TRASPLANTE HEPÁTICO.....	31
1.8. TRATAMIENTO.....	34
1.8.1. ANTICOAGULACIÓN.....	34
1.8.2. DERIVACIÓN PERCUTÁNEA PORTOSISTÉMICA.....	40
1.8.3. TROMBOLISIS.....	41
 2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	 43
 3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	 45
3.1. ÁMBITO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	46
3.2. DEFINICIONES.....	46
3.3. PACIENTES.....	47
3.3.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	47
3.4. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	47
3.5. MÉTODOS.....	48
 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	 50

5. RESULTADOS.....	52
5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS	
BASALES.....	53
5.2. INCIDENCIA DE TVP.....	55
5.3. DIFERENCIA DE PACIENTES CON TVP VS NO TVP.....	56
5.3.1. ANÁLISIS UNIVARIADO.....	56
5.3.1.1. EDAD Y SEXO.....	56
5.3.1.2. ETIOLOGÍA.....	56
5.3.1.3. PARÁMETROS CLÍNICOS.....	56
5.3.1.4. PARÁMETROS ANALÍTICOS.....	59
5.3.1.5. PARÁMETROS RADIOLÓGICOS.....	59
5.3.1.6. TRATAMIENTO CON BETABLOQUEANTES.....	59
5.3.2. ANÁLISIS MULTIVARIADO.....	61
5.4. ESTUDIO DE COAGULACIÓN.....	61
5.5. SEGUIMIENTO.....	62
5.5.1. SEGUIMIENTO A 24 MESES.....	63
5.5.2. SEGUIMIENTO A 36 MESES.....	65
5.5.3. ANTICOAGULACIÓN.....	67
5.5.4. INCIDENCIA ACUMULADA DE TVP DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	67
5.5.5. TRASPLANTE HEPÁTICO Y MORTALIDAD DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	68
 6. DISCUSIÓN.....	 69
 7. CONCLUSIONES.....	 75
 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	 78
 9. LISTADO DE ABREVIATURAS.....	 99

INTRODUCCIÓN

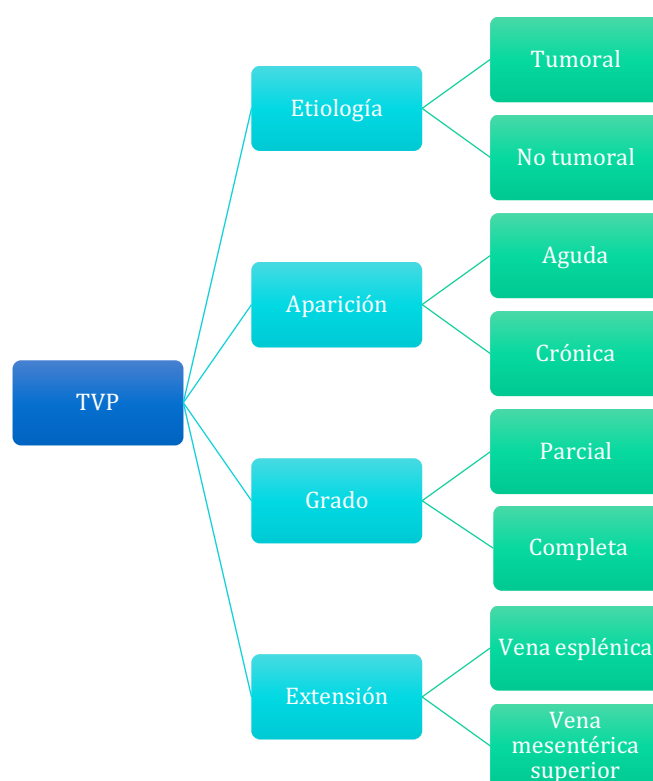
1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO DE TROMBOSIS VENOSA PORTAL.

La vena porta constituye el principal aporte de flujo sanguíneo hepático y se encarga de transportar la sangre de todo el territorio esplácnico y del intestino delgado al hígado. Es una estructura vascular de gran importancia ya que ejerce un papel fundamental en el drenaje de todas las sustancias provenientes de dichos territorios que posteriormente se detoxificarán a nivel hepático. El sistema venoso portal está formado por la vena porta y sus ramas, la vena mesentérica superior y la vena esplénica¹. La vena mesentérica inferior drena en la vena esplénica.

La trombosis venosa portal (TVP) es una complicación de la cirrosis hepática cuya presencia tiene implicaciones en el pronóstico de la enfermedad hepática y se define como la ausencia parcial o completa de flujo secundario a la presencia de material sólido en la vena porta o en sus ramas intrahepáticas, que puede extenderse a la vena esplénica o a la vena mesentérica superior². Si la TVP se extiende a la vena esplénica y/o a la vena mesentérica superior se define, en ese caso, como trombosis extensa del eje portomesentérico y su presencia se ha asociado a una mayor morbimortalidad. La TVP puede clasificarse según la etiología de la misma en trombosis portal tumoral y no tumoral. La causa más frecuente de la TVP tumoral en el contexto de una cirrosis hepática es el hepatocarcinoma³. Según el momento de aparición se puede clasificar en aguda o subaguda si el hallazgo de la misma se objetiva en los últimos seis meses y crónica si el tiempo es mayor⁴. La TVP puede ser parcial si ocupa <50% de la luz y completa si afecta a >50% de la luz (Figura 1).

Figura 1. Clasificación de la TVP



Clásicamente la presencia de TVP se consideraba una contraindicación absoluta para el trasplante hepático. El primer trasplante hepático exitoso en un paciente con TVP fue realizado en el grupo de Pittsburgh en 1985⁵. Desde entonces se han desarrollado numerosas técnicas quirúrgicas que permiten la realización de un trasplante hepático en aquellos pacientes que presenten una TVP. No obstante existe una contraindicación relativa para el trasplante hepático en aquellos pacientes con una TVP extensa del eje esplenoportomesentérico, que implica per se una mayor morbilidad y mortalidad en el postrasplante y una mayor dificultad técnica.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA TROMBOSIS VENOSA PORTAL

La TVP no tumoral es un evento frecuente en pacientes con cirrosis hepática, y su presencia se ha relacionado con una mayor morbilidad y mortalidad⁶. En los últimos años se ha observado un aumento de la prevalencia e incidencia de esta entidad gracias a los programas de seguimiento que se realizan en los pacientes con cirrosis hepática mediante ecografía abdominal y a la mejora de las técnicas radiológicas que permiten un diagnóstico precoz y de certeza.

La prevalencia y la incidencia de la TVP varían en función de los métodos diagnósticos utilizados y del tipo de población estudiada de pacientes cirróticos³ así como de la presencia o no de hepatocarcinoma⁷. En cirrosis compensada la prevalencia comunicada es del 0,6-5% aumentando hasta el 40% en pacientes con cirrosis descompensada^{3-7,8}. En un estudio de 701 pacientes cirróticos a los que se les realizó una ecografía abdominal, la prevalencia fue del 11%³. En otros estudios en los que también se utilizó la ecografía abdominal para determinar la presencia de TVP no tumoral, la prevalencia oscilaba entre el 10-25%⁹⁻¹⁰. Estas diferencias pueden estar explicadas por la experiencia del operador, las características basales de los pacientes que fueron incluidos en el estudio o las características propias de la enfermedad hepática.

La prevalencia de la TVP ha sido también estudiada en pacientes sometidos a trasplante hepático. En el metaanálisis realizado por Ponziani¹¹ y col., se observó que los pacientes en lista de espera para trasplante hepático, entre el 2 y 26% presentaban TVP. En un estudio realizado en pacientes sometidos a una derivación porto-cava como tratamiento de la hipertensión portal se observó una prevalencia del 6,5%¹². La verdadera prevalencia de la trombosis portal, sin embargo, probablemente está infraestimada dado que existen estudios realizados en autopsias en los que se demostró la presencia de fibrosis en la íntima portal hasta en el 36% de los casos¹³.

Existen pocos estudios de incidencia, siendo variable la comunicada, del 4,6-17,9%.^{10-11,17-23}. En el estudio de Zocco y col.¹⁷ la incidencia de TVP de novo en pacientes con cirrosis hepática al año del seguimiento fue del 16,4%, una incidencia similar a la observada en el estudio de Amitrano y col.²² en el que la incidencia de TVP fue del 16% después de un seguimiento medio de 16 meses de 61 pacientes cirróticos que se encontraban en profilaxis secundaria de sangrado variceal con escleroterapia.

En un estudio prospectivo reciente realizado por Nery y col.²⁰ se incluyeron 1243 pacientes con cirrosis hepática en estadio funcional CHILD-PUGH A y B. Se realizó un seguimiento de los pacientes con una media de duración de 47 meses y se observó que la incidencia acumulada de la TVP (diagnosticada mediante ecografía) al año, a los tres y a los cinco años del seguimiento fue del 4,6%, 8,2% y 10,7%

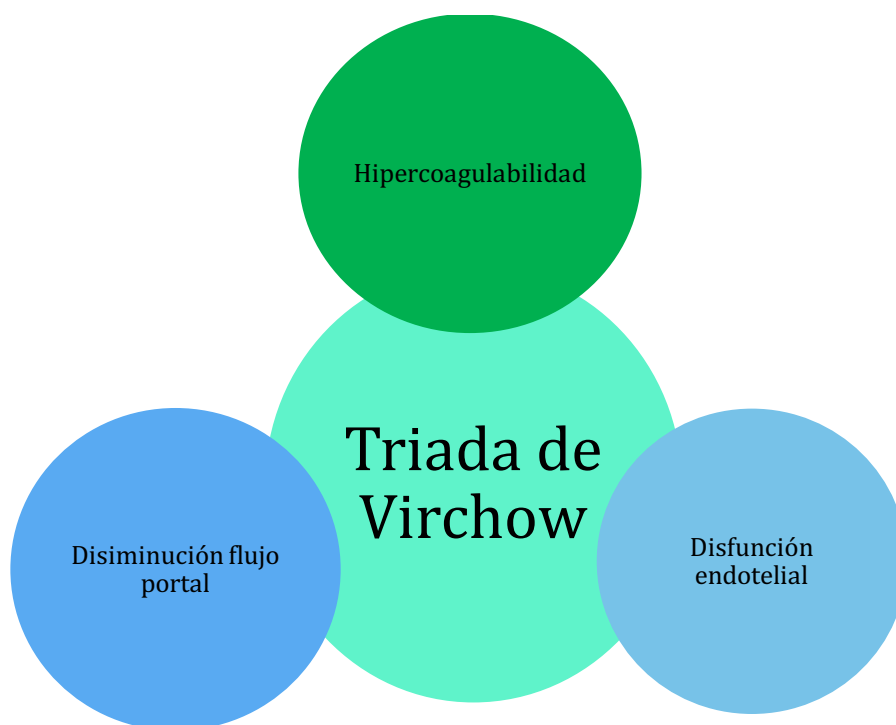
respectivamente. Maruyama y col.¹⁸ observaron una incidencia del 12,8%, 20% y 38,7% al año, 5 y 8-10 años respectivamente, observándose que la incidencia aumentaba con los años de seguimiento de los pacientes. Abdel-Razik y col.²¹, estimó una incidencia del 17,9% en una cohorte de 95 pacientes cirróticos, siendo la más alta de los trabajos publicados hasta la fecha. Existen estudios en los que se ha evaluado la incidencia de TVP en pacientes sometidos a trasplante hepático como el estudio realizado por Ghabril²⁴ y col. en el que se incluyeron 44568 pacientes y se observó que la incidencia de TVP en el momento del trasplante hepático fue del 4,9%. Por otra parte John y col.¹⁹ estimaron de forma prospectiva la incidencia de TVP en pacientes en lista de trasplante hepático mediante la realización de una angiografía por tomografía axial computerizada (AngioTAC) o una angiografía por resonancia magnética (AngioRM) cada 6 meses hasta la realización del trasplante hepático. Se incluyeron 290 pacientes y la TVP fue diagnosticada en 70 pacientes (24,1%). En el estudio Francoz y col.²³ en el que se incluyeron a 251 pacientes en lista de trasplante hepático, se observó que la incidencia de TVP diagnosticada mediante ecografía doppler abdominal fue del 8,4%. Existen estudios en los que se ha evaluado la incidencia de la TVP utilizando otros métodos como es la angiografía o la cirugía¹⁴⁻¹⁵. En otro análisis retrospectivo realizado por Belli y col¹⁵. se observó que la incidencia de TVP en 512 pacientes cirróticos sometidos a cirugía de la hipertensión portal fue del 16,6% (85 pacientes).

Existen pocos estudios en los que se ha analizado si existe alguna relación entre la etiología de la cirrosis hepática y la incidencia de la TVP. En el estudio realizado por Nonami y col²⁶ se observó que la incidencia de TVP en 885 pacientes sometidos a trasplante hepático, según la etiología fue: Alcohol 17,5%, Virus de la Hepatitis C 16,6%, cirrosis biliar primaria 7,4%, virus de la hepatitis B 6,5% colangitis esclerosante primaria 6,6% y hepatitis autoinmune 2,4%.

1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA TROMBOSIS VENOSA PORTAL

En la fisiopatología de la TVP en pacientes cirróticos participan principalmente tres mecanismos que son la hipercoagulabilidad, la disminución del flujo portal y la disfunción endotelial, la llamada triada clásica de Virchow (Figura 2).

Figura 2. Fisiopatología de la TVP no tumoral



1.3.1. HIPERCOAGULABILIDAD

El hígado juega un papel muy importante en la coagulación de la sangre dado que es donde se sintetizan todos los factores de la coagulación, tanto procoagulantes como anticoagulantes excepto el factor de von Willebrand (Tabla 1). En la cirrosis hepática existe una alteración en la hemostasia debido a múltiples causas. En primer lugar la trombopenia observada en estadios avanzados de la enfermedad hepática debido a la esplenomegalia que presentan estos pacientes como consecuencia de la hipertensión portal. Entre un 30-64% de los pacientes con cirrosis hepática presentan trombopenia moderada²⁷⁻²⁸. Existen estudios que demuestran que la trombopoyetina que es una citoquina de síntesis hepática responsable de la maduración de los megacariocitos y de la formación de plaquetas, está disminuida en pacientes con cirrosis hepática²⁹.

Se ha observado que tras el trasplante hepático, la concentración de la trombopoyetina en sangre aumenta a partir del quinto día tras el trasplante, sugiriendo que los niveles bajos de esta citoquina juegan además de la hipertensión portal, un papel importante en la trombopenia que se observa en estos pacientes³⁰. En segundo lugar, existe una disminución en la producción de los factores de la coagulación, tanto activadores como inhibidores (excepto el factor VIII y el Factor de Von Willebrand que se encuentran aumentados) (Tabla 2). Además se ha observado que existe una deficiencia en la síntesis de vitamina K, disminución en el aclaramiento de factores activados, hiperfibrinólisis y coagulación vascular diseminada. La disminución de los factores procoagulantes secundario a una alteración de sus síntesis hepática, se asocia a estadios avanzados de la enfermedad hepática. Durante mucho tiempo se ha considerado la cirrosis hepática como un estado “hipocoagulante” secundario al déficit de la mayoría de factores procoagulantes y a la trombopenia que favorecen por tanto, la aparición de complicaciones hemorrágicas y una mayor morbilidad³⁶. Este concepto ha llevado durante mucho tiempo a administrar fármacos que facilitan la coagulación como el uso de la vitamina K o la transfusión de plasma y/o plaquetas en pacientes con cirrosis hepática, sobre todo antes de procedimientos invasivos. La antiagregación y la anticoagulación se han considerado en pacientes cirróticos terapias de alto riesgo que sólo se administraban en caso de ser estrictamente necesarias³⁷.

Tabla 1. Factores de la coagulación

Factores procoagulantes	Síntesis	Función
Factor I (fibrinógeno)	Hígado, extrahepático	Precursor de fibrina
Factor II (protrombina)	Hígado	Precursor de trombina
Factor V	Hígado, endotelio, plaquetas	Cofactor en el complejo protrombinasa
Factor VII	Hígado	Activa factor IX y X
Factor VIII	Hígado, extrahepático	Cofactor de la vía intrínseca
Factor IX (Christmas)	Hígado	Activa factor X
Factor X (Stuart-Prower)	Hígado	Convierte protrombina en trombina
Factor XI	Hígado	Activa factor IX
Factor XII (Hagerman)	Hígado	Activa factor XI
Factor XIII	Hígado, extrahepático	Enlaces cruzados polímeros fibrina
HK (Kininógeno de alto peso molecular)	Hígado	Cofactor para activación de factores XI y XII
Precalicroína	Hígado	Activa factor XII
Factor tisular	Endotelio, monocitos	Cofactor de la vía extrínseca
Factores anticoagulantes	Síntesis	Función
Antitrombina III	Hígado, extrahepático	Inactiva trombina, factor IXa, Xa, XIa, XIIa
Cofactor Heparina II	Hígado	Inactiva trombina
Proteína C	Hígado, endotelio	Inactiva factor Va y VIIIa
Proteína S	Hígado, endotelio	Aumenta la actividad de Proteína C
Heparán sulfato	Endotelio	Activa antitrombina III
Trombomodulina	Endotelio	Receptor trombina. Activación proteína C
Inhibidor factor tisular	Hígado, endotelio	Inhibe VIIa y Xa
Fibrinolíticos	Síntesis	Función
Plasminógeno	Hígado	Precursor plasmina
Activador tisular plasminógeno (t-PA)	Endotelio	Activa plasminógeno
Urokinasa	Riñón	Activa plasminógeno
Antifibrinolíticos	Síntesis	Función
Inhibidor activador plasminógeno (PAI-1)	Hígado, endotelio, plaquetas	Inhibe t-PA
Inhibidor activador plasminógeno (PAI-2)	Leucocitos	Inhibe t-PA
α 2-antiplasmina	Hígado	Inactiva plasmina
Inhibidor fibrinólisis activado por trombina	Hígado	Inhibe activación plasminógeno

Tabla 2. Alteraciones hemostáticas asociadas a la cirrosis hepática

Alteración plaquetaria
Trombopenia
Alteración función plaquetaria
Alteración de la interacción de las plaquetas a la pared del vaso
Aumento de la inhibición plaquetaria secundario a óxido nítrico y prostaciclina

Disminución de factores procoagulantes
Factor II, V, VII, IX, X, XI
α 2-antitripsina
Activador tisular plasminógeno
Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI)
Glicoproteína rica en histidina

Aumento de factores procoagulantes
Factor VIII
Factor de von Willebrand

Disminución de factores anticoagulantes
Proteína C
Proteína S
Proteína Z
Antitrombina III
Cofactor II de la heparina

En los últimos años, se han realizado estudios en los que se ha observado que existe una alteración en la coagulación a favor de un estado procoagulante que predispone a la aparición de fenómenos trombóticos en pacientes cirróticos³⁸⁻⁴⁰.

Es cierto que en la cirrosis hepática existe una disminución de la mayoría de los factores procoagulantes (sobre todo II, V, VII, IX, X y XI), sin embargo el déficit de dichos factores es compensado mediante la disminución de proteínas anticoagulantes como la proteína C, proteína S y antitrombina III y el aumento del factor VIII que interviene en la generación de la trombina y el factor de Von Willebrand.

Este aumento de los factores procoagulantes y disminución de factores anticoagulantes conduciría a un estado de re-equilibrio en pacientes con cirrosis compensada que evitaría las complicaciones hemorrágicas y trombóticas. Sin embargo, en los pacientes con cirrosis descompensada o en ciertas situaciones como pueden ser cirugías, infecciones, sepsis, traumas, etc, este re-equilibrio se rompe a favor del aumento de factores procoagulantes (aumento de factor VIII y factor de Von Willebrand) que favorece un estado de procoagulabilidad que predispone a la aparición de fenómenos trombóticos. En el estudio de Tripodi y col.⁴⁰ se demostró que los pacientes con cirrosis hepática presentaban aumento del factor VIII y disminución de la proteína C. Se incluyeron 134 pacientes cirróticos y 131 pacientes sanos y se determinaron niveles de procoagulantes y anticoagulantes en presencia o ausencia de la trombomodulina (el principal activador de la proteína C). El ratio medio de trombina fue mayor en pacientes con cirrosis respecto a los controles, indicando que los pacientes cirróticos eran resistentes a la acción de la trombomodulina, siendo más acusado en pacientes CHILD PUGH C respecto a CHILD PUGH A o B y por tanto a pesar de presentar prolongación de los parámetros analíticos habituales (tiempo de protrombina, international normalized ratio (INR)), la cirrosis hepática predisponía a eventos trombóticos.

En el estudio de Zocco y col.¹⁷ se observó que en todos los pacientes los niveles de proteína C y antitrombina III estaban disminuidos. Los pacientes con TVP presentaron niveles más bajos de proteína C, S y antitrombina III respecto a los que no presentaban TVP, siendo estadísticamente significativo. Por otra parte, los pacientes con hepatopatía avanzada, es decir con un MELD mayor o igual a 13 presentaban de forma significativa niveles más bajos de proteína C y antitrombina III y niveles más elevados de dímero D que los pacientes que tenían un MELD <13, sugiriendo que la reducción de las proteínas antitrombóticas estaba directamente relacionada con la gravedad de la cirrosis y por tanto el estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con cirrosis hepática era secundario a la disminución de proteínas anticoagulantes.

Por tanto, lejos de pensar que la cirrosis hepática es un estado en el que los pacientes se encuentran anticoagulados de forma natural, es per se un estado procoagulante.

Dentro de la etiología de la TVP se han estudiado diferentes mutaciones que parecen tener un papel en el desarrollo de TVP en pacientes cirróticos aunque existe cierta controversia en los diferentes estudios^{3,20} y parece que juegan un papel poco relevante en la formación de la TVP⁴⁷.

Entre las mutaciones evaluadas, se encuentra la mutación del gen de la protrombina (20210G→A), la mutación del factor V Leiden y la mutación de la enzima tetrahidrofolatometilenreductasa (THFMR). Por otra parte, en el estudio de Violi y col.⁶⁹ se observó que el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina son factores de riesgo para la aparición de TVP. En el estudio de Amitrano y col.³ se observó que la mutación del factor V Leiden y de la THFMR fueron más frecuentes en los pacientes con TVP respecto a los que no presentaban TVP, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. La mutación del gen de la protrombina sí fue estadísticamente mayor en pacientes con TVP y en el análisis multivariado fue el único factor independiente que se asoció a la presencia de TVP, con una OR de 5,94. En estudio de Nery y col.²⁰ no se observó durante el seguimiento, ninguna relación entre la presencia de la mutación del factor V Leiden, la mutación de la protrombina y la presencia de TVP.

1.3.2. DISMINUCIÓN DEL FLUJO PORTAL

El calibre normal de la vena porta es <13mm. La dirección normal del flujo es hepatópeto, es decir, que se acerca al hígado, sin embargo el flujo hepatófugo, es decir, el que se aleja del hígado, es un signo específico de hipertensión portal y sólo se observa en fases avanzadas de la enfermedad⁴³. El flujo portal es el producto del área por la velocidad media portal por 0,57. La velocidad media portal normal oscila entre 15 y 18 cm/seg⁴⁴. Con el desarrollo de hipertensión portal, el flujo portal disminuye debido a la resistencia que existe a dicho nivel secundario a la fibrosis hepática. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los cambios en la velocidad portal están influenciados por el tipo de circulación colateral desarrollado en cada paciente con cirrosis hepática.

En estudios previos, se ha analizado la influencia del flujo portal en la aparición de la TVP y se ha hipotetizado que la reducción del flujo de la vena portal parece ser uno de los factores predictivos más importantes para el desarrollo de la TVP.

Amitrano y col.⁴⁸ han sugerido que el estasis sanguíneo portal en pacientes cirróticos es el factor principal que predispone a la aparición de TVP, independientemente de la presencia de factores locales, sistémicos, congénitos o adquiridos. En el estudio prospectivo de Zocco y col.¹⁷ previamente mencionado, se observó que el único factor predictor del desarrollo de TVP, en el análisis multivariado, fue la disminución de la velocidad portal, es decir, pacientes con una velocidad <15cm/seg presentaban mayor riesgo de TVP (47,8% vs 2%) con una sensibilidad y especificidad del 85,7% y 78% respectivamente, siendo estadísticamente significativo ($p<0,001$). Esto ha sido confirmado en el estudio de Abdel-Razik y col.²¹ en el que se observó que la disminución del flujo portal (velocidad <15 cm/seg) se relacionaba de forma estadísticamente significativa con la presencia de TVP. En el estudio de García- Pagán y col.²⁵, la disminución de la velocidad portal también se asoció con la aparición de TVP (OR 0,92). Kinjo y col.⁴⁹ estudiaron el efecto de la esplenectomía sobre la velocidad portal en pacientes cirróticos y demostraron que la esplenectomía favorecía el desarrollo de TVP debido a una disminución importante del flujo venoso portal (una disminución del flujo del 49,2% vs 6,6% en los pacientes que no presentaban TVP). Se ha sugerido que tras la esplenectomía se produce una turbulencia en el muñón de la vena esplénica con el consiguiente riesgo de aparición de trombosis a dicho nivel que se propagaría al sistema portal⁵⁰.

1.3.3 DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio hepático es un epitelio fenestrado que permite el paso de numerosas sustancias entre la luz sinusoidal y el espacio de Disse (espacio entre el endotelio sinusoidal y los hepatocitos). El endotelio sinusoidal juega un papel muy importante ya que mantiene el tono vascular al liberar sustancias vasoactivas y vasodilatadoras a las células estrelladas hepáticas provocando su relajación o constricción y además regula el flujo sanguíneo a nivel de la microcirculación sinusoidal. Entre las sustancias vasoconstrictoras se encuentra la endotelina 1, angiotensina II, noradrenalina, leucotrienos, tromboxano A2 y prostaglandina F2. Las sustancias que provocan una vasodilatación son el óxido nítrico, monóxido de carbono, prostaglandina E2, acetilcolina, péptido intestinal vasoactivo y la adrenomedulina.

Las sustancias más importantes que intervienen en la regulación de la microcirculación endotelial hepática son el óxido nítrico y la endotelina-1⁵¹⁻⁵².

El óxido nítrico es el vasodilatador principal endotelial y participa además en diferentes procesos que son importantes para mantener la homeostasis vascular, como son la reducción del crecimiento del músculo liso vascular, la disminución de la agregación plaquetaria y trombosis y la inhibición de la adhesión de monocitos y macrófagos⁵³. Se ha observado que en pacientes con cirrosis hepática, la producción de óxido nítrico es insuficiente para prevenir un aumento del tono vascular hepático.

En la cirrosis hepática existe un aumento del tono vascular y una vasodilatación alterada secundaria a la disminución del flujo portal. Estas alteraciones definen lo que en patobiología vascular se denomina disfunción endotelial en la que el endotelio pierde su función vasodilatadora, antitrombótica y antiproliferativa adquiriendo un fenotipo vasoconstrictor, protrombótico y proliferativo. En la disfunción endotelial existe un desbalance entre sustancias endoteliales vasodilatadoras y vasoconstrictoras⁵⁴. Es por ello que la disfunción endotelial es un factor muy importante en el desarrollo de la hipertensión portal y en la formación de trombosis a nivel de la microcirculación⁵⁵. Se han estudiado diferentes factores locales que producen una disfunción del endotelio hepático y que por tanto predisponen a la aparición de TVP⁵⁶.

En primer lugar se encuentran las enfermedades inflamatorias abdominales como la diverticulitis, pancreatitis o colangitis y las cirugías abdominales⁶, particularmente las derivaciones porto-cava y la esplenectomía⁵⁷⁻⁵⁸. Se ha observado también que los episodios previos de sangrado variceal²³ y su tratamiento endoscópico⁶ son factores independientes que favorecen la aparición de TVP debido al daño endotelial. En el estudio de Francoz y col.²³ se observó que los pacientes con sangrado variceal previo presentaban con mayor frecuencia TVP y por tanto, se sugiere que el sangrado variceal (que refleja la gravedad de la hipertensión portal) es un factor predisponente para la aparición de la TVP. Además, el tratamiento del sangrado variceal mediante escleroterapia es un factor de riesgo para la aparición de TVP⁶ (OR 4,9).

Por otra parte se ha hipotetizado que en el desarrollo de TVP interviene el daño endotelial secundario a la bacteriemia inducida por procedimientos invasivos como

la inyección de cianocrilato para el sangrado de varices gástricas⁵⁹⁻⁶². La disrupción de la mucosa gástrica a través de la inyección de cianocrilato provocaría un aumento de endotoxinas y la activación de la cascada de la coagulación que conducirían al desarrollo de trombosis a nivel del eje esplenoportal^{59,62}.

Además, en la cirrosis hepática existe un aumento de endotoxinas. En condiciones normales las endotoxinas pasan del tracto gastrointestinal a la circulación portal para posteriormente aclararse a nivel hepático. En la cirrosis hepática, la disminución del aclaramiento de las endotoxinas provocan un aumento de su nivel circulante a nivel del eje esplenoportal. Este aumento conduce a una mayor expresión del factor tisular en la superficie de los macrófagos y las células endoteliales, con generación del factor de necrosis tumoral que a su vez activa la vía extrínseca de la coagulación y la activación de la trombina⁶³.

Por último, las terapias locales ablativas como la inyección percutánea de etanol y la radiofrecuencia para el tratamiento del hepatocarcinoma pueden inducir trombosis de las ramas portales cercanas al tumor. La formación de una TVP química se ha descrito como una de las complicaciones del tratamiento percutáneo con etanol. El mecanismo sería el daño endotelial producido por la extravasación del etanol a las ramas portales adyacentes al tumor ⁶⁴⁻⁶⁶.

1.4. FACTORES DE RIESGO DE LA TROMBOSIS VENOSA PORTAL

En la etiología de la TVP intervienen múltiples factores que predisponen su desarrollo en pacientes cirróticos. La gravedad de la cirrosis hepática junto con los mecanismos fisiopatogénicos que tienen lugar en los pacientes cirróticos (hipercoagulabilidad, disminución del flujo portal y disfunción endotelial), favorecen su aparición (Tabla 3).

Existen múltiples estudios en los que se han evaluado diferentes factores de riesgo que predisponen a la aparición de TVP. Existe cierta controversia si la TVP causa descompensación hepática o es una manifestación o un epifenómeno de la hipertensión portal⁴⁵. En muchos estudios se ha observado que la cirrosis en estadios avanzados está directamente relacionada con la aparición de TVP, como en el estudio de Zocco y col.¹⁷ en el que se incluyeron 100 pacientes con cirrosis hepática y se realizó un seguimiento durante 1 año, evaluando los factores de riesgo

que predisponían a la aparición de la trombosis portal. En este estudio los pacientes con MELD >13 presentaban mayor incidencia de TVP.

Estos hallazgos se han confirmado recientemente en un estudio realizado por García-Pagán y col.²⁵. Se trata de un estudio prospectivo cuyo objetivo era determinar la prevalencia, incidencia y factores asociados a la TVP. Se incluyeron 400 pacientes y se observó que los factores predictivos independientes para el desarrollo de TVP fueron los niveles bajos de albúmina (OR 0,9), el diámetro del bazo (1,20), y la velocidad portal (0,92) sugiriendo que el grado de hipertensión portal y la peor función hepática son factores fundamentales en desarrollo de la TVP. En el estudio japonés de Okuda y col.¹⁴ se realizó un seguimiento de 708 pacientes con cirrosis hepática. Se estimó que la incidencia de TVP diagnosticada mediante portografía transhepática o portografía arterial fue del 0,57%, siendo mucho más frecuente en pacientes con cirrosis descompensada (CHILD PUGH C) respecto a los pacientes con cirrosis compensada (CHILD PUGH A).

En el estudio prospectivo de Nery y col.²⁰ se observó que los pacientes con hepatopatía más avanzada presentaban mayor riesgo de TVP, sin embargo la progresión de la hepatopatía no causaba per se TVP. En el reciente registro italiano multicéntrico de TVP⁴⁶ en el que se incluyeron 802 pacientes cirróticos se analizaron los diferentes factores de riesgo para su aparición y en el análisis mostró que la edad avanzada y la peor función hepática (CHILD PUGH B y C) eran los dos factores que predisponían a la aparición de TVP, siendo estadísticamente significativo. Los pacientes con TVP vs no TVP presentaban más signos de hipertensión portal (esplenomegalia 15 vs 14 cm $p=0,007$), mayor prevalencia de hepatocarcinoma (35% vs 17%; $p<0,0001$), niveles más bajos de albúmina (3,1 SD 0,6 vs 3,4 SD 0,6; $p<0,0001$) y menor número de plaquetas (103 SD 58 vs 116 SD 68; $p=0,04$). Abdel-Razik y col.²¹ realizaron recientemente un estudio prospectivo con el objetivo de evaluar los factores de riesgo y la correlación de la TVP con el sistema MELD. En este estudio, los factores que se asociaron de forma estadísticamente significativa con la presencia de TVP en el análisis multivariado fueron la presencia de niveles bajos de hemoglobina y plaquetas, la presencia de esplenomegalia así como un MELD ≥ 15 , indicando que la hepatopatía en estadios avanzados predispone a la aparición de la TVP. Por otra parte, existen estudios realizados en explantes hepáticos como el estudio de Wanless y col.¹³. En este

estudio se incluyeron 61 pacientes sometidos a trasplante hepático y el objetivo del estudio fue estimar los factores etiológicos de la TVP en los explantes. Se demostró que la presencia de fibrosis en la íntima portal estaba presente hasta en el 36% de los casos con sugiriendo que la fibrosis es un elemento fundamental en el desarrollo de la TVP y conduce a una progresión de la enfermedad hepática.

Tabla 3. Factores de riesgo de TVP

Factores de Riesgo	
Hipercoagulabilidad	Factor VIII, proteína C, S, antitrombina III, Mutación V Leiden, Trombina
Flujo portal	Disminución velocidad flujo portal
Disfunción endotelial	Cirugías y enfermedades inflamatorias abdominales, tratamiento endoscópico variceal, endotoxemia terapias ablativas antitumorales.
Hepatopatía avanzada	CHILD-PUGH, MELD

1.5. CLÍNICA

La TVP es en muchos casos un hallazgo incidental en una prueba de imagen⁷⁰. La presentación clínica depende de la velocidad de instauración de la TVP y la extensión de la misma⁷¹. Hasta el 50% los pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico debido a que la formación del trombo es generalmente un proceso lento que permite el desarrollo de circulación colateral y de esta forma previene la aparición de complicaciones¹. La ausencia de sintomatología es muy frecuente en pacientes con trombosis parcial en el que el flujo portal no se ve afectado por el desarrollo de la trombosis⁶⁷. En el estudio de Francoz y col.²³ se observó que el 7,4% de los pacientes presentaban TVP en el momento del trasplante hepático, no siendo diagnosticados previo al mismo, dada la ausencia de sintomatología.

La forma de presentación clínica habitual es la aparición de dolor abdominal, desarrollo de ascitis o empeoramiento de la misma, hemorragia digestiva alta secundaria a sangrado variceal si existe una presión portal elevada y gastropatía de la hipertensión portal. Si el trombo afecta a la vena mesentérica superior, puede

manifestarse con isquemia intestinal y hematoquecia dada la ausencia de colaterales mesentéricas eficientes ante la presencia de un trombo a dicho nivel¹. Existe controversia si la TVP causa descompensación hepática o es sólo una consecuencia o un epifenómeno de la hipertensión portal ^{45,68}. Se ha observado que no existe clara correlación entre la extensión de la trombosis y el riesgo de sangrado variceal y la localización del trombo no se relaciona con la forma clínica de presentación excepto la localización mesentérica³. En el estudio de Amitrano y col.³ en el que se incluyeron 701 pacientes, se diagnosticó TVP en 79 (11,2%) de los pacientes. De ellos, 34 (43%) se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico y 45 (57%) de los pacientes presentaron complicaciones derivadas de la misma (31 sangrado secundario a la hipertensión portal, 14 dolor abdominal y de éstos, 10 presentaron isquemia intestinal).

1.6. DIAGNÓSTICO

La ecografía doppler abdominal es la técnica inicial de elección para el diagnóstico de la TVP dado que es una técnica no invasiva, económica y no ionizante. El uso sistemático de esta técnica y la mejora en las pruebas de imagen ha aumentado su tasa diagnóstica⁸⁸. La TVP es en muchos casos un hallazgo incidental en las pruebas de imagen que se realizan a los pacientes cirróticos en el cribado semestral del hepatocarcinoma³. La ecografía doppler abdominal muestra la presencia de un material isoecogénico o hipoecogénico en el interior de la porta y la ausencia de flujo a nivel de la misma^{73,77}. Si el trombo es crónico, puede existir una transformación cavernomatosa que consiste en la transformación de la vena porta en múltiples venas pequeñas tortuosas. La sensibilidad y especificidad de esta técnica para el diagnóstico de la TVP varían desde el 66-100% dependiendo de la experiencia del examinador que realiza la técnica y de la extensión de la TVP ^{2,71,73,76,87}. Se ha observado que esta técnica presenta ciertas limitaciones en el diagnóstico de la TVP ya que su validez disminuye en pacientes con obesidad, ascitis y con la interposición de gas⁷⁴. Otra limitación de esta técnica es la dificultad para delimitar la extensión del trombo a la vena esplénica o a la vena mesentérica superior. Además si el trombo es parcial puede ocurrir que no se detecte ya que se observaría presencia de flujo a nivel portal⁷⁵. En pacientes con una velocidad portal muy disminuída (<15 cm/seg), la ecografía doppler no puede descartar la presencia

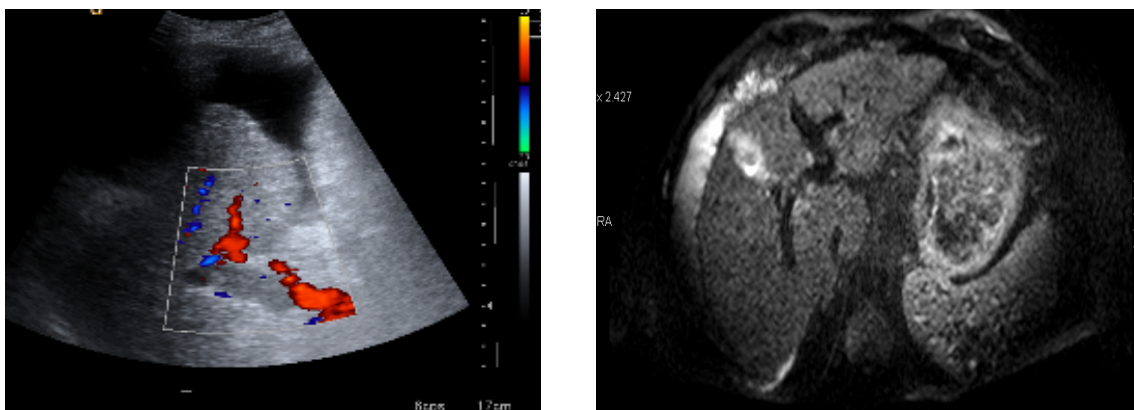
de TVP , por lo que en estos pacientes puede ser de utilidad la realización de una ecografía con contraste⁷⁹. La ecografía con contraste tiene la ventaja que detecta trombos de muy pequeño tamaño (3mm) y detecta mejor la presencia o ausencia de flujo portal. La ausencia de realce en la fase arterial y portal es un signo típico de las trombosis no tumorales.

Según las guías clínicas de la EASL⁷⁸ se debe realizar una ecografía semestral a todos los pacientes cirróticos para el cribado del hepatocarcinoma. Sin embargo, no está bien definido cuál es la periodicidad más adecuada para el cribado de la TVP en pacientes cirróticos². En un estudio reciente se ha observado que la realización de una ecografía trimestral detectaba la presencia de TVP con más frecuencia respecto a la realización de la misma de forma semestral. Sin embargo, en una proporción significativa de pacientes, en la siguiente ecografía, la TVP desaparecía de forma espontánea por lo que no se recomienda acortar el seguimiento ecográfico²⁰.

La angiografía por tomografía axial computerizada y la angiografía por resonancia magnética son las técnicas de elección para confirmar el diagnóstico de la TVP. Además, se debe realizar una resonancia magnética hepática a todos los pacientes con sospecha de TVP en una ecografía doppler abdominal dado que la causa más frecuente de TVP en los pacientes cirróticos es el hepatocarcinoma y por tanto se debe descartar su presencia.

En la TVP completa no existe realce portal tras la administración de contraste tanto en la angiografía por tomografía axial computerizada como en la angioresonancia magnética (Figura 3). En casos de trombosis parcial puede observarse un defecto de llenado a nivel de la porta. Estas técnicas definen la extensión, el grado de ocupación en la luz y la localización exacta del trombo así como la presencia de colaterales y permite el diagnóstico de isquemia intestinal en caso de que exista un trombo a nivel de la vena mesentérica superior. Tanto la angiografía por tomografía axial computerizada como la angioresonancia magnética son técnicas muy precisas para el diagnóstico de TVP y son superiores a la ecografía doppler abdominal en la identificación de las colaterales portosistémicas⁸⁹. El uso de una u otra se debe basar en los recursos y la experiencia de cada centro.

Figura 3. Ecografía doppler abdominal y angiografía por resonancia magnética que muestran la presencia de un trombo a nivel de la porta.



Las ventajas de la angiografía por tomografía axial computerizada son la mayor disponibilidad de esta técnica y la evaluación completa del abdomen, sin embargo es una técnica ionizante⁸⁰ y el contraste puede producir nefrotoxicidad. La angioresonancia magnética está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal dado que puede producir fibrosis sistémica nefrogénica debido al uso de gadolinio⁸¹. En los últimos años se está evaluando la portografía mediante resonancia magnética sin contraste con nuevas técnicas (*fast imaging with steady-state precession – SSFP*) para pacientes con insuficiencia renal en los que se quiere evaluar el sistema esplenoportal⁸². La ecoendoscopia es una técnica alternativa para confirmar el diagnóstico de TVP ya que delimita muy bien el sistema esplenoportal y permite definir en trombosis tumorales de origen bilio-pancreático su resecabilidad. En trombosis no tumorales, su uso no está muy extendido ya que es una técnica invasiva. La sensibilidad y especificidad de esta técnica son del 81% y 93% respectivamente⁸³.

La evaluación radiológica de la TVP tiene en cuenta los siguientes factores:

- 1) Causa (Tumoral/No tumoral):** En la trombosis no tumoral se observa ausencia de realce en las tres fases (arterial, portal y tardía), sin embargo en la trombosis tumoral se observa una hipercaptación en la fase arterial con ausencia de lavado en la fase tardía.
- 2) Grado de ocupación de la luz (Parcial/completa):** Si el trombo ocupa menos del 50% de la luz se considera TVP parcial, sin embargo si ocupa más del 50% de la luz, la trombosis es completa.

3) Momento de aparición (Aguda/crónica): La TVP aguda se define como la aparición de un material sólido en la vena porta en ausencia de trombosis en ninguna prueba de imagen en los 6 meses previos. En muchos casos es difícil definir con exactitud si la trombosis es aguda o crónica, sin embargo la presencia de un trombo hiperdenso en la vena porta visualizado en la angiografía por tomografía axial computerizada sin contraste sugiere que el trombo es reciente⁷². En la TVP crónica puede existir una transformación cavernomatosa portal.

4) Extensión: Para definir la extensión de la TVP es necesario conocer el número de venas del sistema venoso esplenoportal que están afectadas por el trombo. Existen múltiples clasificaciones de la TVP⁸⁵⁻⁸⁶, pero la más aceptada es la propuesta por Yerdel⁸⁷, clasificando la trombosis en cuatro grados en función de la extensión a la vena mesentérica superior y la ocupación de la luz (Figura 4):

-Grado I: Trombo se localiza en la porta principal y afecta a menos del 50% de la luz, sin o con mínima extensión a la vena mesentérica superior.

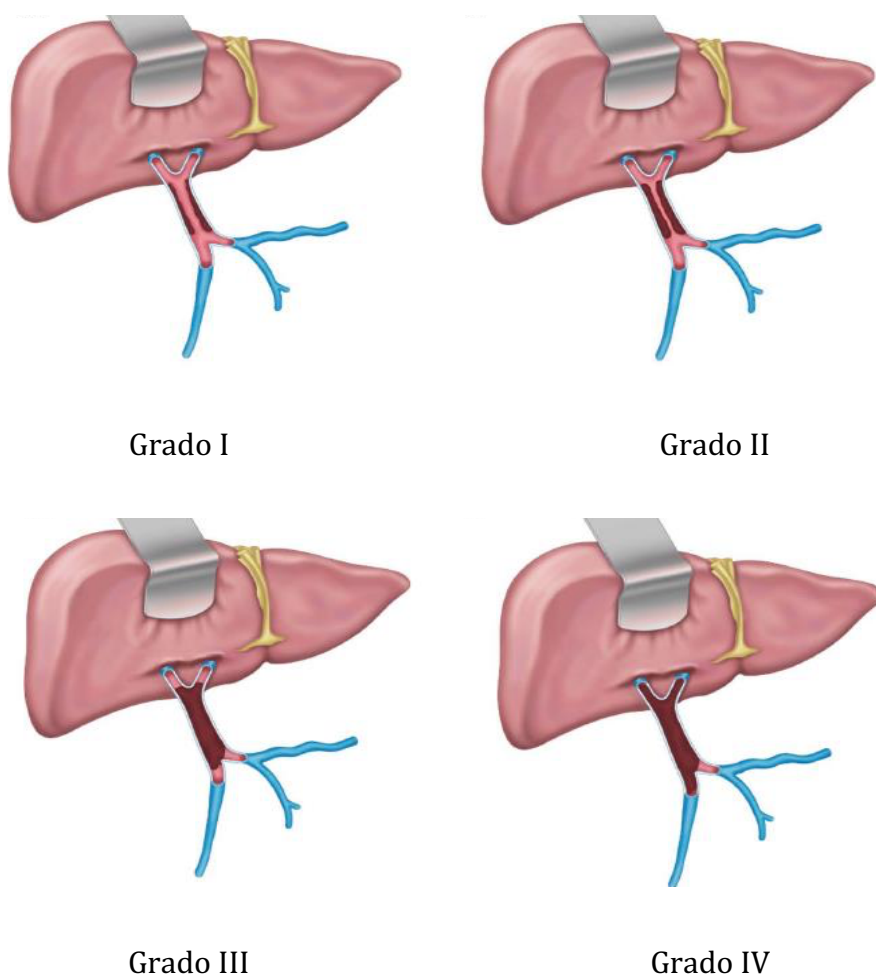
-Grado II: Trombo se localiza en la porta principal y afecta a más del 50% de la luz, sin o con mínima extensión a la vena mesentérica superior.

-Grado III: Trombo se localiza en la porta principal y afecta al 100% de la luz, extendiéndose a la parte proximal de la vena mesentérica superior.

-Grado IV: TVP completa asociado a trombosis completa de la vena mesentérica superior (parte proximal y distal).

La clasificación de Yerdel como veremos más adelante tiene valor pronóstico en los pacientes que van a ser sometidos a trasplante hepático⁸⁷.

Figura 4. Clasificación de la TVP según la clasificación de Yerdel⁸⁷



La caracterización radiológica de la TVP es de gran importancia dado que todos los factores mencionados más arriba parecen tener correlación con la probabilidad de que el trombo desaparezca con el tratamiento anticoagulante².

Tras el diagnóstico de TVP se debe realizar una prueba de imagen a los 3-6 meses y posteriormente cada 6 meses para verificar la progresión, mejoría o desaparición del trombo⁷⁷.

Como se ha comentado previamente, la presencia de TVP puede asociarse a la presencia de varices esofagogástricas y si existe una hipertensión portal elevada puede provocar sangrado variceal. Por este motivo es importante que a todos los pacientes diagnosticados de TVP se les realice una gastroscopia tras el episodio agudo de trombosis si previamente no presentaban varices esofagogástricas.

Si la gastroscopia es negativa hay que repetirla a los 9-12 meses y si ésta también es negativa entonces se seguirá el cribado habitual de varices (cada 2-3 años según las recomendaciones de Baveno VI)⁹⁰.

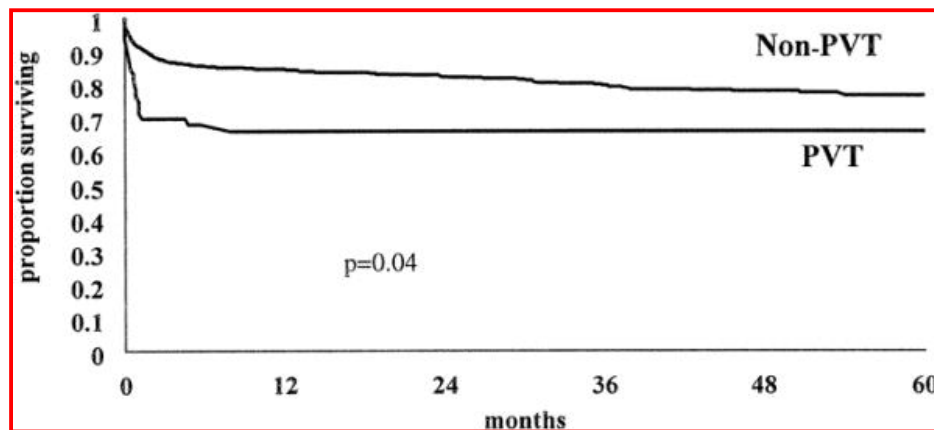
Se ha observado que la sensibilidad de las pruebas radiológicas está directamente relacionada con la extensión de la trombosis, siendo del 92% a 100% para la TVP grado III y IV y de 14,3% a 50% para la TVP grado I y II⁹⁹.

1.7. TVP Y TRASPLANTE HEPÁTICO

Clásicamente, la presencia de TVP ha sido una contraindicación absoluta para el trasplante hepático debido a las dificultades técnicas que implicaba⁹¹. En los últimos años gracias al desarrollo de técnicas quirúrgicas (trombectomía, by-pass venovenoso, interposición de injerto venoso) y a la mejoría en el manejo perioperatorio, se han realizado múltiples estudios⁹²⁻⁹⁷ de incidencia, complicaciones y de morbimortalidad en los que se ha observado que la TVP no es per se una contraindicación excepto si la trombosis es extensa (de todo el eje esplenoportomesentérico). Se ha observado que la trombosis extensa implica un peor pronóstico tras el trasplante hepático ya que es técnicamente resulta muy complejo y además se asocia a mayor tiempo de intervención, requerimientos mayores de transfusión de hemocomponentes, altas tasas de reintervenciones y mayor tiempo de estancia en unidades de cuidados intensivos¹¹.

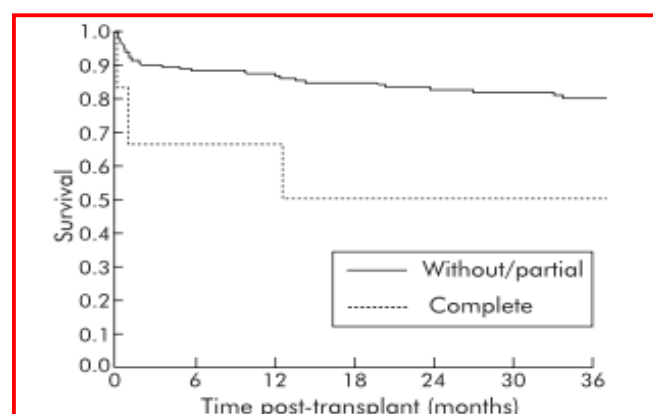
Yerdel y col.⁸⁷ realizaron un estudio sobre el impacto de la TVP en el trasplante hepático. Se trata de un análisis retrospectivo de todos los pacientes trasplantados durante 9 años. De 779 trasplantados, 63 fueron diagnosticados de TVP durante el trasplante. Los factores de riesgo que asociaron con la presencia de TVP fueron el sexo masculino, el estadio funcional CHILD-PUGH C, la hepatopatía etílica y los tratamientos previos relacionados con hipertensión portal (escleroterapia, derivación percutánea portosistémica y la esplenectomía). Los pacientes con TVP grado I presentaban una supervivencia idéntica respecto a los pacientes que no tenían TVP, sin embargo la supervivencia a los 5 años del trasplante hepático en los grados II, III y IV fue estadísticamente menor respecto a los pacientes sin TVP (65,6% vs 76,3%;p=0,04)(Figura 5). Además se observó que los pacientes con TVP tenían más complicaciones postoperatorias como las infecciones o el fallo renal.

Figura 5. Supervivencia de los pacientes con TVP respecto a los pacientes sin TVP⁸⁷



Existen estudios en los que la mortalidad post-trasplante hepático es similar en los pacientes con y sin TVP, como en el estudio de Francoz y col²³. cuyo objetivo fue evaluar si la presencia de TVP aumentaba la mortalidad pre y post-trasplante hepático. Se incluyeron 290 pacientes pre-trasplante hepático y la TVP se detectó en 38 pacientes. En la curva de supervivencia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad post-trasplante hepático en los pacientes que presentaron TVP parcial respecto a los que no la presentaron (79% vs 83%), sin embargo los pacientes con TVP completa presentaron una supervivencia menor y una mayor morbilidad ($p=0,04$)(Figura 6).

Figura 6. Supervivencia de los pacientes con TVP completa respecto a los pacientes con TVP parcial



En un metaanálisis reciente se ha observado que la TVP parcial no afecta a las tasas de supervivencia tras el trasplante hepático, sin embargo, la TVP completa tiene una supervivencia menor⁹⁹. En este estudio se analizaron 25753 trasplantes. La presencia de TVP completa aumentó de forma significativa la mortalidad a los 30 días y al año tras el trasplante respecto a los pacientes que no la presentaban (a los 30 días 10,5% vs 7,7% y al año 18,8% vs 15,4% respectivamente). Sin embargo se ha evaluado la supervivencia a largo plazo tras el trasplante hepático y se ha observado que la presencia de TVP completa no afecta la supervivencia a los 5 años tras el trasplante hepático ^{98,100-101}.

En cuanto al impacto de la TVP en la mortalidad pre-trasplante hepático se han realizado numerosos estudios y se ha observado que la presencia de TVP no aumenta la mortalidad previa al trasplante hepático ^{19,68,98}, sin embargo ninguno de estos estudios diferenciaron la TVP parcial de la completa.

Existen diferentes tipos de anastomosis quirúrgicas para restaurar el flujo portal en el momento del trasplante hepático. El tipo de técnica depende de la extensión de la trombosis⁶⁷:

-Grado I, II y III de Yerdel: Técnicas anatómicas. En los grados I y II se utiliza la trombectomía o tromboendovenectomía con anastomosis directa de la vena porta del donante y del receptor. En el grado II y III la anastomosis puede requerir colocación de injerto venoso o realizar una anastomosis de la vena porta del donante a una colateral del receptor.

-Grado IV de Yerdel: Técnicas no anatómicas. Se utiliza la hemi-transposición porto-cava, la anastomosis reno-portal o la arterialización de la vena porta.

En relación con el tipo de anastomosis realizada durante el trasplante hepático, se han realizado estudios comparando la supervivencia. Se ha observado que la tasa de supervivencia está disminuida en pacientes con anastomosis portales no anatómicas, que se realizarían en pacientes con TVP grado IV de Yerdel^{100,102}.

El riesgo de retrombosis tras el trasplante hepático es de gran importancia ya que puede provocar la pérdida del injerto y ocurre especialmente en el postoperatorio¹¹.

El riesgo de retrombosis se relaciona directamente con los grados de Yerdel, así pues, la incidencia de retrombosis en los grados I, II, III y IV es del 3,5%, 10,7%, 22,2% y 17% respectivamente¹⁰³⁻¹⁰⁴. Otros factores que intervienen en la retrombosis son la gravedad de la enfermedad hepática previo al trasplante y las múltiples transfusiones durante la cirugía¹⁰⁷.

La recurrencia de la TVP es un evento muy infrecuente en la mayor parte de los estudios siendo del 2-3% en estudios recientes¹⁰⁷.

Según el consenso de Baveno VI, el cribado de TVP está indicado en pacientes en lista de trasplante y debe realizarse una prueba de imagen cada 6 meses. En pacientes en los que se diagnostica una TVP y no se anticoagulan, deben ser sometidos a una prueba de imagen cada 3 meses para identificar precozmente la progresión de la trombosis y decidir el inicio del tratamiento anticoagulante⁹⁰.

En resumen, aunque la trombosis extensa (Tipo IV de Yerdel) implica una mayor morbimortalidad, actualmente no es una contraindicación absoluta para la realización del trasplante hepático y su decisión debe basarse en la experiencia de cada centro dado que requiere la realización de técnicas extra-anatómicas.

1.8. TRATAMIENTO

El tratamiento de la TVP es un tema controvertido y es de constante debate dado el equilibrio tan complejo que presentan los pacientes con cirrosis hepática ya que por una parte presentan riesgo trombótico por la propia cirrosis y por otra parte tienen riesgo hemorrágico asociado a la presencia de varices y a la trombopenia¹⁰⁵.

No obstante, en los últimos años en ausencia de contraindicaciones, la anticoagulación es el tratamiento de elección dado que conduce a la recanalización del eje esplenoportal y previene su progresión. Otros tratamientos propuestos son la derivación percutánea portosistémica (DPPI) o la trombolisis. A continuación explicaré con detalle los tres pilares del tratamiento de la TVP.

1.8.1. ANTICOAGULACIÓN

La anticoagulación es el tratamiento de elección de la TVP ya que es un tratamiento seguro y eficaz, presenta baja tasa de complicaciones⁸⁸ y además previene las complicaciones asociadas a la trombosis. El objetivo principal de la anticoagulación es alcanzar la recanalización y evitar la progresión de la trombosis a todo el eje

esplenoportomesentérico cuya presencia se asocia a una mayor morbilidad y por otra parte podría impedir el trasplante hepático¹⁰⁸.

Existen múltiples estudios en los que se ha estudiado el efecto de pacientes cirróticos con TVP no anticoagulados^{18-20,23,112-115}. Se ha observado que si el trombo es parcial y afecta a un solo segmento portal, podría resolverse de forma espontánea y por tanto el tratamiento anticoagulante debería individualizarse ya que su presencia no tendría ningún impacto negativo sobre la cirrosis hepática^{3,109}. En el estudio de John y col.¹⁰⁹ se comparó la morbilidad de pacientes que presentaban TVP con pacientes sin TVP en lista de trasplante hepático. El 45% de los pacientes presentaban TVP completa y sin embargo se observó una recanalización espontánea en un tercio de los casos sin recibir tratamiento anticoagulante, no observando diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la morbilidad de ambos grupos tras el trasplante hepático.

Sin embargo, como he comentado previamente la cirrosis es un estado procoagulante que predispone a la aparición de fenómenos trombóticos y la presencia de TVP podría conducir a un empeoramiento de la función de hepática y a múltiples complicaciones por lo que en general se recomienda el uso de la anticoagulación para el tratamiento de la TVP.

La tasa de recanalización completa con la anticoagulación, según los estudios publicados, es del 36-75%^{4,23,110-111}. Se ha evaluado la eficacia de la anticoagulación en pacientes en lista de trasplante hepático^{23,116}. En el estudio de Francoz y col.²³ se observó que la tasa de recanalización en los pacientes anticoagulados fue del 42,1% (parcial 87,5% y completa 12,5%) vs 0% en los no anticoagulados, siendo estadísticamente significativo. En otro estudio realizado por Delgado y col.⁴, la tasa de recanalización fue del 60% (75,8% completa y 24,2% parcial). En este estudio se observó que los pacientes que alcanzaron la repermeabilización presentaron menor tasa de complicaciones asociadas a la hipertensión portal (sangrado por varices esofagogástricas, encefalopatía hepática y ascitis) durante el seguimiento, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas (15% vs 27%;p= 0,1). En el estudio de Amitrano y col.¹¹⁰, la tasa de recanalización completa con heparina de bajo peso molecular fue del 75%. El factor más importante que se ha relacionado con la recanalización es el inicio precoz del tratamiento anticoagulante⁴.

Se ha observado que si el intervalo de tiempo entre el diagnóstico de TVP y el inicio de la anticoagulación es menor a 6 meses, la tasa de recanalización es mayor^{112,114}. En otro estudio el mantenimiento de la anticoagulación durante 12 meses mostró una alta tasa de recanalización¹¹⁰.

La tasa de retrombosis es elevada tras la suspensión del tratamiento anticoagulante siendo la comunicada entre 27,3 y el 38,5%^{4,110} por lo que algunos autores recomiendan mantener la anticoagulación de forma indefinida o hasta el trasplante hepático para evitar un fenómeno de retrombosis.

Las complicaciones relacionadas con el tratamiento anticoagulante son muy infrecuentes y no se han descrito complicaciones graves asociadas al mismo. Existen múltiples estudios que en los que se ha evaluado la seguridad y eficacia del tratamiento anticoagulante en la TVP ^{4,18,23,110,112,114-116,118}. La complicación más frecuentemente asociada es la hemorragia (sangrado vaginal, oral, hematuria...). En el estudio de Delgado y col.⁴ sólo 10 pacientes presentaron complicaciones hemorrágicas, de los cuales 5 casos estaban asociados a la terapia anticoagulante y el resto fueron secundarios a la hipertensión portal (sangrado variceal). Todos los casos de sangrado ocurrieron durante el primer año tras iniciar el tratamiento anticoagulante.

Es muy importante antes de iniciar el tratamiento anticoagulante realizar una gastroscopia para descartar la presencia de varices esofagogástricas e iniciar profilaxis primaria o secundaria con betabloqueantes para prevenir el sangrado variceal, aunque se ha publicado un estudio reciente multicéntrico en el que los pacientes cirróticos que habían presentado un episodio de hemorragia digestiva alta y que se encontraban anticoagulados (tanto con acenocumarol como con heparina de bajo peso molecular), no presentaron un mayor fallo en el 5º día de tratamiento (definida como hemorragia no controlada, resangrado precoz o fallecimiento en los primeros 5 días) ni aumento de la mortalidad en la 6ª semana¹²¹. Los autores de este estudio concluyen que los factores que se asocian con el aumento de la morbimortalidad en pacientes con cirrosis hepática y que han presentado una hemorragia digestiva alta es el grado de disfunción multiorgánica y las comorbilidades asociadas y no la anticoagulación per se.

Se ha observado que el único factor asociado a complicaciones hemorrágicas tras el inicio del tratamiento anticoagulante es la presencia de una trombopenia grave ($<50000 \times 10^9/L$)⁴.

Antes de iniciar el tratamiento es muy importante decidir a quién vamos a anticoagular, cómo y cuánto tiempo. En general, y según las últimas recomendaciones del Consenso de Baveno VI⁹⁰, las indicaciones de anticoagular o no se basan principalmente en distinguir a los pacientes que son candidatos a trasplante hepático respecto a los que no lo son.

Según este consenso, el ratio beneficio/riesgo de la anticoagulación para prevenir o tratar la TVP en pacientes cirróticos es controvertido y se requieren más ensayos controlados aleatorizados que son los estudios con mayor grado de evidencia científica. Las recomendaciones del Consenso de Baveno VI son (Tabla 4):

1. Pacientes candidatos a trasplante hepático

- La anticoagulación se administra a pacientes que presentan trombosis de la vena porta principal, presentan progresión de la misma en las pruebas de imagen o sean portadores de alteraciones protrombóticas.
- El objetivo de la anticoagulación es reducir la morbimortalidad tras el trasplante hepático y permitir la realización del mismo.
- Las recomendación es mantenerlo hasta el trasplante para prevenir la retrombosis.
- En pacientes no tratados, se recomienda una prueba de imagen cada 3 meses hasta el trasplante y si presenta progresión, se recomienda iniciar la anticoagulación.

2. Pacientes no candidatos a trasplante hepático

- El tratamiento anticoagulante es controvertido. La anticoagulación sólo está indicada en casos seleccionados (TVP extensa, progresión de la misma y alteraciones protrombóticas asociadas).
- Los pacientes con trombopenia grave ($<50000 \times 10^9/L$) tienen más riesgo de complicaciones hemorrágicas por lo que hay que valorar el beneficio/riesgo a la hora de anticoagular a estos pacientes e individualizar cada caso.

-La duración del tratamiento debe ser 3-6 meses. Tras este periodo los pacientes pueden dividirse en 4 grupos⁵⁶:

a) Pacientes con una recanalización completa: Pueden suspender la anticoagulación en ausencia de eventos tromboticos previos o factores trombofilicos asociados. Estos pacientes deben ser seguidos periódicamente para descartar la recurrencia de la TVP.

b) Pacientes con una recanalización parcial: Deben continuar con el tratamiento anticoagulante para evitar la TVP completa.

c) Pacientes que no consiguen ningún tipo de recanalización: Deben mantener anticoagulación de por vida si presentan trastornos trombofilicos asociados.

d) Pacientes con retrombosis: Deben mantener anticoagulación de por vida.

Tabla 4. Indicación de tratamiento anticoagulante.

Candidatos a trasplante hepático	No candidatos a trasplante hepático
Trombosis porta principal	Trombosis extensa
Progresión trombosis	Progresión trombosis
Alteraciones protrombóticas	Alteraciones protrombóticas

Los tratamientos anticoagulantes más utilizados son las heparinas de bajo peso molecular y los inhibidores de la Vitamina K (acenocumarol o warfarina). Según el consenso de Baveno VI ambos tratamientos son iguales de efectivos en el tratamiento de la TVP y no existe un consenso acerca de la superioridad de uno sobre otro, no obstante, el rango terapéutico de la anticoagulación oral (INR) no está validado en los pacientes cirróticos por lo que su determinación en estos pacientes no es adecuada ya que no se correlaciona con el grado de anticoagulación real que presentan los pacientes. Además al administrar acenocumarol, el INR aumenta por lo que sobreestima el MELD score.

Es necesario según el Consenso de Baveno VI, la búsqueda de nuevos parámetros que monitoricen la anticoagulación en los pacientes con cirrosis hepática como la generación de trombina. Por otra parte la heparina de bajo peso molecular tiene la ventaja que no requiere monitorización y no afecta al INR. El único inconveniente es que en pacientes con insuficiencia renal la dosis debe ser ajustada al filtrado glomerular ya que se elimina por vía renal. En un estudio reciente se comparó la

eficacia y seguridad de administrar una dosis de 1,5 mg/Kg/día vs 1 mg/Kg/12 horas en pacientes cirróticos (de etiología VHB) con TVP y los autores concluyeron que la eficacia fue similar aunque hubieron más casos de hemorragia (hematuria y epistaxis) en el grupo de una dosis al día¹¹⁸.

Los nuevos anticoagulantes orales, como el apixaban, dabigatrán, rivaroxabán y el edoxaban han sido aprobados para otras indicaciones diferentes a la TVP. La ventaja que ofrecen estos nuevos fármacos son, que al igual que la HBPM, no requieren monitorización analítica. Sin embargo, la experiencia hoy en día con estos fármacos en los pacientes cirróticos es muy limitada dado que los pacientes con cirrosis hepática fueron excluidos de los ensayos clínicos que comparaban estos fármacos con la anticoagulación tradicional por lo que en la actualidad no se pueden recomendar aún en este tipo de pacientes, especialmente en pacientes con estadio funcional CHILD PUGH C (el rivaroxabán tampoco se debe administrar en pacientes CHILD PUGH B) dado que pueden producir hepatotoxicidad¹²². En los dos últimos años se han realizado estudios que comparan los nuevos anticoagulantes orales con los anticoagulantes orales tradicionales¹²³⁻¹²⁵ y se ha observado que el riesgo de sangrado, la eficacia y la seguridad son similares a los anticoagulantes orales tradicionales, sin embargo, las muestras de los estudios son muy pequeñas y por tanto se requieren estudios con mayor número de pacientes que evalúen la seguridad y eficacia de estos nuevos tratamientos.

Por otra parte, se han realizado estudios que muestran las ventajas de la anticoagulación en pacientes cirróticos para prevenir la aparición de TVP y las complicaciones asociadas a la hipertensión portal. Como se ha comentado previamente, en la hipertensión portal se produce un daño vascular a nivel del endotelio secundario a una disminución del flujo, con aparición de fibrosis y microtrombosis tanto a nivel intestinal como a nivel hepático. E. Villa y col.¹¹⁹ realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar si la administración de heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas durante 1 año disminuía la incidencia de TVP y la descompensación hepática. Setenta pacientes en estadio funcional CHILD PUGH B7-C10 fueron incluidos; 34 en el brazo control y 36 en el brazo de heparina de bajo peso molecular. Se observó que los pacientes que se encontraban

bajo tratamiento anticoagulante, la incidencia de TVP fue 0 vs 16,6% en el grupo control, siendo estadísticamente significativo. Por otra parte, la descompensación fue más frecuente en el grupo control (59,4% vs 11,7%). La ascitis fue la descompensación más frecuente (52 v 17,6%) seguido de sepsis (16,6 vs 11,7%). El análisis de supervivencia mostró una mayor supervivencia al año de tratamiento en los pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular (76,5 vs 64%). Los autores concluyeron que el tratamiento a dosis profilácticas con heparina de bajo peso molecular actúa sobre la microcirculación, impidiendo el daño endotelial y por tanto inhibiendo los fenómenos de microtrombosis que conducen a una mayor incidencia de TVP y de descompensación hepática. Este estudio dio lugar a otro estudio realizado por Cerini y col.¹²⁰, publicado recientemente, en el que se administró heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas a ratas durante 3 semanas y se observó una disminución de la fibrosis hepática, disminución de la presión portal mediante un descenso de la resistencia vascular intrahepática y un decremento de los fenómenos de microtrombosis. Por tanto, se ha hipotetizado que la administración de heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas es capaz de disminuir la presión portal en ratas con cirrosis establecida e hipertensión portal.

En resumen, la anticoagulación es un tratamiento que consigue altas tasas de recanalización y no presenta complicaciones graves dado que per se no aumenta el riesgo de sangrado variceal. Es por tanto que, al ser un tratamiento eficaz y seguro junto al estado procoagulante que presentan los pacientes cirróticos, es el tratamiento de elección de la TVP.

1.8.2. DPPI (DERIVACIÓN PERCUTÁNEA PORTOSISTÉMICA)

La derivación percutánea portosistémica (DPPI) es un procedimiento cuyo objetivo es disminuir la resistencia vascular a nivel portal realizando una comunicación entre la vena porta y la vena hepática. Clásicamente, la presencia de una trombosis portal era una contraindicación absoluta para la colocación de una DPPI, sin embargo, con la mejora de las técnicas radiológicas su presencia no contraindica su colocación aunque debe realizarse en centros experimentados ya que es una técnica de alta complejidad.

La eficacia descrita del DPPI varía entre el 75-100%¹²⁶⁻¹³¹, sin embargo en la mayoría de los estudios la indicación de la DPPI no era la TVP per se (excepto en el estudio de Salem y col.¹³¹ en el que la TVP fue la indicación para la colocación de la DPPI para posteriormente facilitar el trasplante hepático), sino las complicaciones derivadas de la hipertensión portal (hemorragia digestiva alta y ascitis refractaria) por lo que es difícil conocer la aplicabilidad real del DPPI en el tratamiento de la TVP en pacientes con cirrosis hepática. En el estudio de Luca y col.¹²⁷, se observó que tras colocar la DPPI, aumenta el flujo portal por lo que mejora la recanalización sin necesidad de administrar anticoagulantes.

En el estudio de Salem y col.¹³¹, se vio que el trombo desaparecía al mes tras la colocación de la DPPI en más de un tercio de los pacientes sin recibir tratamiento anticoagulante y esto es probablemente debido a que el aumento del flujo portal promueve la disolución del trombo.

Las indicaciones del DPPI en la TVP son principalmente el fallo en la anticoagulación o la presencia de complicaciones graves concomitantes derivadas de la hipertensión portal. La tasa de complicaciones es baja, no obstante se ha descrito una tasa elevada de complicaciones y una elevada mortalidad post-procedimiento en pacientes con cirrosis avanzada, particularmente en pacientes con MELD >18 (mortalidad a los 30 días, 3 y 6 meses en pacientes con MELD \geq 18 vs MELD <18 fue 17,9-34,8-38,6 vs 7,3-16-24,9 respectivamente) sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas¹³⁶. Las contraindicaciones son la ausencia de una rama intrahepática portal visible¹²⁶ o la presencia de una transformación cavernomatosa de la vena porta¹²⁸⁻¹²⁹.

La presencia de la DPPI aumenta la dificultad técnica en el trasplante hepático¹³² por lo que se recomienda que el extremo proximal de la prótesis se extienda lo menos posible a la vena porta principal y no debería llegar a la vena cava inferior.

1.8.3. TROMBOLISIS

La trombolisis consiste en administrar el activador del plasminógeno tisular recombinante (r-tPA), estreptocinasa o urocinasa por vía sistémica o local a través de la vena porta¹³³⁻¹³⁵. En el estudio de Santis y col.¹³³ se observó que la tasa de recanalización de la TVP fue del 45% tras la administración sistémica de r-tPA sin

presentar complicaciones graves y siendo bien tolerado, aunque el tamaño muestral de este estudio era muy pequeño (9 pacientes).

La experiencia de la trombolisis en pacientes con cirrosis es muy limitada y las complicaciones en este tipo de pacientes pueden ser graves por lo que en general no es una terapia recomendada para el tratamiento de la TVP.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La TVP no tumoral es una complicación de la cirrosis hepática y su presencia se relaciona con una mayor morbilidad y mortalidad en el curso de la cirrosis hepática como previamente he expuesto. Los mecanismos que favorecen su desarrollo en pacientes con hepatopatía avanzada son un estado de hipercoagulabilidad, la disminución del flujo portal y la disfunción endotelial.

Según los resultados publicados, la prevalencia de la TVP es muy variable en función del grado de hepatopatía. Existen pocos estudios de incidencia, y además probablemente esté infraestimada ya que en algunos casos la TVP no se diagnostica dada la escasa repercusión clínica y la resolución espontánea del trombo en aquellos casos en los que el trombo es parcial o afecta a un segmento corto de la vena porta. La presencia de una TVP puede condicionar la realización o no de un trasplante hepático y por tanto su diagnóstico precoz y el consiguiente tratamiento anticoagulante pueden conducir a la resolución del trombo y de esta forma aumentar la supervivencia de los pacientes. Por este motivo es de gran importancia conocer la incidencia real y los factores asociados a su aparición así como determinar qué pacientes son más susceptibles de presentar una TVP dado que su presencia puede modificar la historia natural de la cirrosis y condicionar una elevada morbilidad y mortalidad. Los objetivos del estudio fueron:

1) Objetivos primarios:

- Determinar la incidencia anual de la TVP en una cohorte multicéntrica de pacientes cirróticos en seguimiento en la consulta de hepatología desde septiembre 2013 a septiembre 2016.
- Evaluar los factores clínicos, analíticos y radiológicos que predisponen a la aparición de la TVP.

2) Objetivos secundarios

- Conocer las complicaciones y la mortalidad asociadas a la cirrosis hepática y a la TVP durante un seguimiento de 36 meses.
- Analizar el efecto del tratamiento anticoagulante sobre las complicaciones.
- Investigar posibles alteraciones en la coagulación en pacientes con TVP.

PACIENTES Y MÉTODOS

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. ÁMBITO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio multicéntrico en el que han participado dos hospitales universitarios españoles con el objetivo de evaluar la incidencia anual de TVP no tumoral en nuestra población de cirróticos y las características basales relacionadas con su aparición. Los hospitales que han participado en el estudio son el hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda, Madrid) y el hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander, Cantabria).

El estudio ha consistido en la realización de un análisis retrospectivo de una cohorte multicéntrica de pacientes consecutivos con cirrosis hepática recogidos de forma prospectiva que participan en un protocolo establecido en la unidad de hepatología de dichos hospitales. Dicho protocolo consiste en la realización de una analítica completa (incluyendo alfa-fetoproteína) y una ecografía doppler abdominal de forma semestral para descartar la presencia de hepatocarcinoma.

3.2. DEFINICIONES

-Cirrosis hepática: En el estudio fueron incluidos pacientes con cirrosis hepática. La cirrosis fue definida mediante criterios clínicos (arañas vasculares, presencia complicaciones asociadas a la cirrosis), de laboratorio (plaquetas, albúmina, actividad de protrombina), de imagen (diámetro bazo, diámetro vena porta, hígado con bordes nodulares) o mediante la utilización de la elastografía hepática, con un valor ≥ 12 KPa.

-Trombosis venosa portal (TVP): Ausencia parcial o completa de flujo secundario a la presencia de material sólido en la vena porta o en sus ramas intrahepáticas, documentado mediante una prueba de imagen (ecografía, tomografía axial computerizada, resonancia magnética y/o angiografía).

3.3. PACIENTES

3.3.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se reclutaron todos los pacientes consecutivos con sospecha de cirrosis hepática incluidos en una base de datos prospectiva que acudieron a la consulta de Hepatología de ambos hospitales del 1 de septiembre de 2013 al 1 de septiembre de 2014. La base de datos era sólo accesible a los investigadores de la Unidad de Hepatología y se recogían los datos clínicos, analíticos y radiológicos de todos los pacientes con sospecha de cirrosis hepática. Se establecieron unos criterios de inclusión y exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Cirrosis hepática compensada diagnosticada mediante biopsia o datos clínicos, de laboratorio y de imagen inequívocos, de cualquier etiología y cirrosis hepática descompensada.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Embarazo.
2. Trombosis portal previa conocida.
3. Hepatocarcinoma que no cumplía criterios de Milán.
4. Trombosis tumoral.
5. Antecedente de derivación percutánea portosistémica (DPPI).

3.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

En el estudio se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas y radiológicas para conocer las características basales de los pacientes y de esta forma analizar los posibles factores de riesgo que pueden favorecer la aparición de la TVP. Además se realizó un seguimiento de todos los pacientes durante 36 meses con el objetivo de conocer las complicaciones derivadas de la cirrosis hepática y de la propia TVP. Las variables recogidas fueron las siguientes:

- Variables demográficas: Sexo, fecha de nacimiento, fecha de inclusión.
- Fecha de final de seguimiento.
- Fecha de la primera ecografía abdominal.
- Fecha de la segunda ecografía abdominal.

- Etiología de la cirrosis hepática.
- Variables clínicas: Encefalopatía hepática, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea previa, hemorragia digestiva alta por varices previa, hepatocarcinoma dentro de los criterios de Milán.
- Variables analíticas: Creatinina, INR, albúmina, bilirrubina, alanina amino transferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), plaquetas, TTPA, tiempo de protrombina, actividad de protrombina (AP), fibrinógeno, gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA).
- Variables ecográficas: Velocidad portal, diámetro de la portal, diámetro del bazo
- Prueba de imagen de confirmación de la trombosis portal. Extensión de la trombosis portal (Angiografía por tomografía axial computerizada o angioresonancia magnética).
- Fármacos: Betabloqueantes, norfloxacino como profilaxis primaria o secundaria.
- Anticoagulación, tipo de anticoagulación y duración.
- Estudio de coagulación a los pacientes con TVP pareados con pacientes sin TVP en sexo, edad y CHILD-PUGH (Factor VIII, proteína C, proteína S, antirombina III, anticoagulante lúpico y dímero D).
- Protocolo de seguimiento: Análisis prospectivo de complicaciones asociadas a la hipertensión portal y a la TVP, así como la mortalidad asociada durante 36 meses de seguimiento.

3.5. MÉTODOS

Se trata de un análisis retrospectivo de una base de datos recogida prospectivamente, multicéntrico, no aleatorizado cuyo objetivo es determinar la incidencia de TVP en 12 meses de pacientes con cirrosis hepática y los factores relacionados con su aparición. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

Se revisaron de forma retrospectiva las características basales de todos los pacientes consecutivos con cirrosis hepática en seguimiento en los dos hospitales. A todos los pacientes con diagnóstico ecográfico de TVP se les realizó una prueba de confirmación (tomografía axial computerizada o angioresonancia magnética). A los pacientes con diagnóstico de TVP se les realizó un estudio de coagulación y se

parearon con pacientes sin TVP del mismo sexo, edad y CHILD-PUGH para determinar las posibles alteraciones en la coagulación que pudieran predisponer al desarrollo de la TVP. Además se ha realizado un seguimiento prospectivo de los pacientes que proceden del Hospital Universitario Puerta de Hierro durante 36 meses para evaluar las complicaciones y mortalidad asociadas a la TVP así como la incidencia acumulada de TVP.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de todos los datos recogidos se realizó usando SPSS 16.0 (SPSS software; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Las características basales de los pacientes se expresan mediante la media y desviación estándar si son variables cuantitativas y en porcentaje (%) si son variables cualitativas. Se realizó un análisis univariado de todas las variables cuantitativas y cualitativas. Las variables cuantitativas fueron comparadas con la prueba t-student. Las variables cualitativas fueron comparadas con la prueba chi cuadrado. Los tests no paramétricos se utilizaron cuando las variables no seguían una distribución normal. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Todos los parámetros que fueron significativos en el análisis univariado se seleccionaron para realizar un análisis multivariado con regresión logística binaria.

Se analizaron múltiples variables para estudiar su posible relación con la aparición de la TVP (Tabla 5).

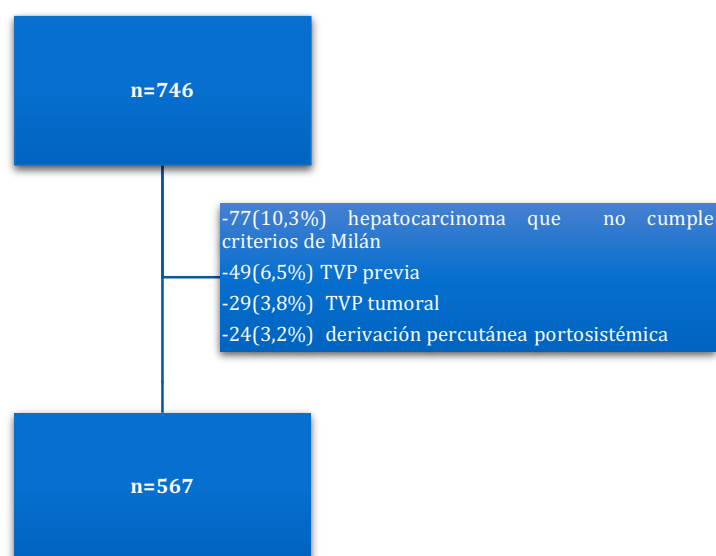
Tabla 5. Variables analizadas en el estudio	
-Edad	
-Sexo	
-Etiología cirrosis	
-Descompensación hepática previa	(descompensación hidrópica (DH), encefalopatía hepática (EH), varices esofágicas (VE), hemorragia digestiva alta (HDA), peritonitis bacteriana espontánea (PBE), hepatocarcinoma (HCC))
-Parámetros analíticos	(creatinina, bilirrubina, AST, ALT, GGT, albúmina, hemoglobina, plaquetas, tiempo de protrombina, actividad de protrombina, TTPA, INR, fibrinógeno)
-Parámetros ecográficos	(diámetro vena porta, velocidad vena porta, diámetro bazo)
-Profilaxis primaria o secundaria con betabloqueantes	
-MELD	
-Estudio de coagulación	
-Tipo de descompensación hepática durante el seguimiento, trasplante y mortalidad asociada	

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Desde septiembre 2013 hasta septiembre de 2014, 746 pacientes fueron incluidos en la base de datos. De ellos, 179 no cumplían los criterios de inclusión (77 presentaban hepatocarcinoma que no cumplía los criterios de Milán, 49 habían presentado TVP previa, 29 presentaban una TVP tumoral y 24 pacientes eran portadores de una derivación percutánea portosistémica) (Figura 7). Finalmente 567 pacientes fueron incluidos en nuestro estudio, de los cuales, 441 pacientes procedían de la Unidad de Hepatología del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Figura 7. Pacientes incluidos en el estudio



5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES

Se analizaron las características clínicas, analíticas y radiológicas basales de todos los pacientes (Tabla 6). La edad media de los pacientes que participaron en el estudio fue de 60 años (DE11), con predominio sexo masculino (70% vs 30%). La etiología más frecuente fue el VHC (49,3%) seguido del origen etílico (32,8%) y del VHB (3,7%) (Figura 8). La complicación más frecuente asociada a la cirrosis hepática fue la presencia de varices esofágicas (39,8%) con sangrado variceal en 22,9% de los pacientes, seguido de la descompensación hidrópica (31,2%). El MELD medio basal fue de 10 (DE 4). Ciento sesenta y seis (29,3%) pacientes recibían profilaxis primaria o secundaria de sangrado variceal con betabloqueantes.

Además se definieron el grado y la extensión de la trombosis portal según la clasificación de Yerdel y col.⁸⁷ (Figura 9).

Tabla 6. Características basales (n=567)	
Edad (años)	60 (DE 11)
Sexo (n,%)	
Varón	397(70%)
Mujer	171(30%)
Etiología(n, %)	
VHC	280 (49,3%)
Alcohol	186(32,8%)
VHB	21 (3,7%)
Otros	80(14,1%)
Descompensación previa (n, %)	
Descompensación hidrópica	177 (31,2%)
Encefalopatía hepática (EH)	62 (10,9%)
Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)	11 (1,9%)
Varices esofágicas (VE)	226(39,8%)
Sangrado variceal (SV)	130(22,9%)
Hepatocarcinoma (HCC)	44 (7,7%)
Analítica basal	
Creatinina (mg/dl)	0.8 (DE 0,4)
Bilirrubina (mg/dl)	1.3 (DE 1,5)
ALT (U/L)	58,7(DE 70,2)
AST (U/L)	61 (DE 46,6)
GGT (U/L)	136,4 (DE 162,5)
Albúmina(g/dl)	3.9 (DE 0,5)
Hemoglobina	13,7 (DE 2,2)
Plaquetas (x103)	125 (DE 62)
INR	1.3 (DE 0,6)
Actividad de protrombina	0,7 (DE 0,2)
Tiempo protrombina(seg)	16.9 (DE 27,2)
TTPA (seg)	37.6 (DE 6,1)
Fibrinógeno(mg/dl)	302.6 (DE 89,8)
MELD	10 (DE 4)
Doppler basal	
Diámetro vena porta (DVP)(mm)	10.8 (DE 2,1)
Velocidad vena porta (VVP)(cm/seg)	16.3 (DE 4,1)
Diámetro bazo(DB)(cm)	13 (DE 3)
Profilaxis primaria o secundaria de sangrado variceal con betabloqueantes (BB) (n, %)	166 (29,3%)

Figura 8. Etiología de cirrosis hepática en la cohorte de cirróticos

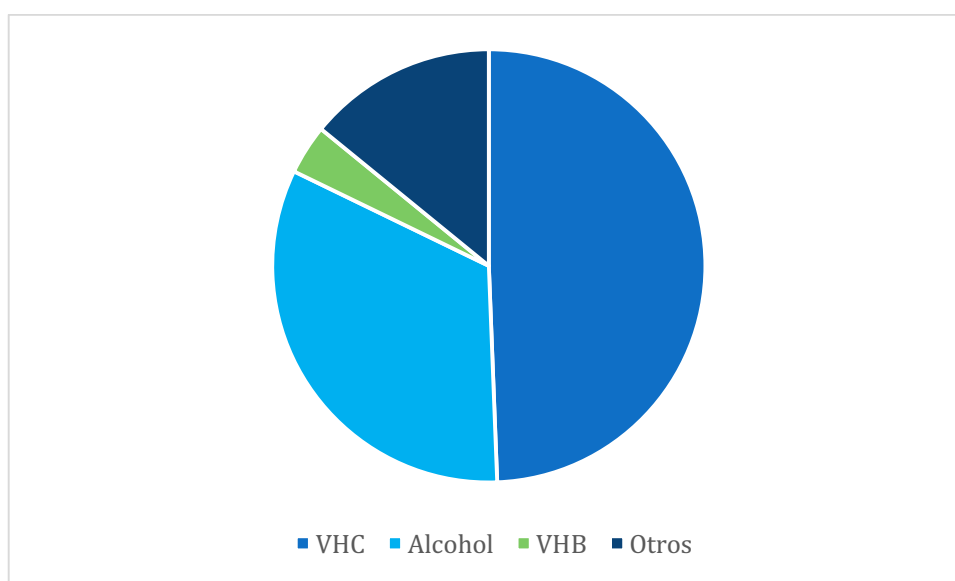
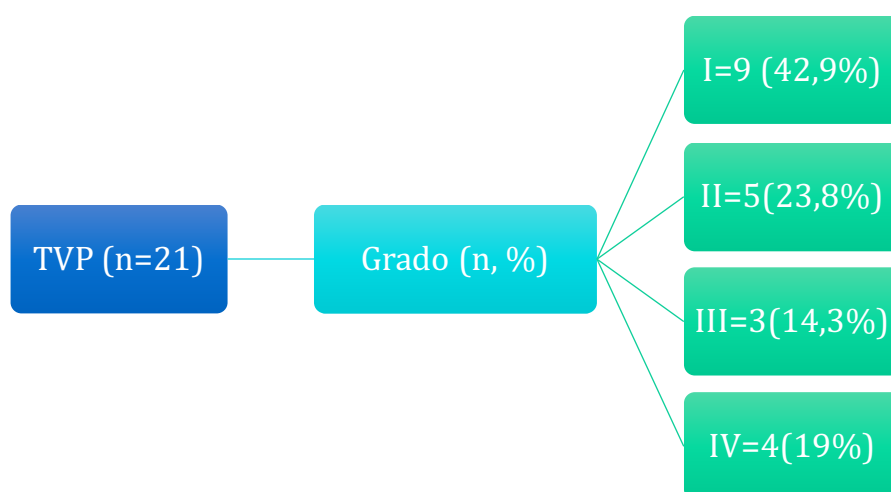


Figura 9. Clasificación de la TVP en nuestra cohorte de cirróticos según la clasificación de Yerdel y col⁸⁷.



5.2. INCIDENCIA DE TVP

De los 567 pacientes con cirrosis hepática que fueron incluidos en el estudio, 21 pacientes (3,7%) presentaron TVP durante el primer año de seguimiento. De ellos, 9(42,9%) pacientes presentaron una trombosis parcial (Grado I), 5 (23,8%) pacientes una trombosis completa (Grado II) y 7(33,3%) pacientes una trombosis extensa del eje (Grado III y IV).

5.3. DIFERENCIAS DE PACIENTES CON TVP vs NO TVP

5.3.1. ANÁLISIS UNIVARIADO.

Tras analizar las características basales de todos los pacientes se realizó un análisis univariado de los pacientes que presentaron TVP vs los que no la presentaron. En este análisis se compararon parámetros analíticos, clínicos y radiológicos para evaluar los posibles factores que pudieran ejercer un papel sobre la aparición de la TVP en nuestra cohorte de cirróticos (Tabla 7).

5.3.1.1. EDAD Y SEXO

Los pacientes con TVP eran ligeramente más mayores en comparación con los pacientes sin TVP, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa (64 DE 9,7 vs 60 DE 11,4; $p=0,9$). En cuanto al sexo, se observó una mayor incidencia de TVP en varones respecto a mujeres, pero tampoco llegó a ser estadísticamente significativo (76,2% vs 23,8%; $p=0,4$).

5.3.1.2. ETIOLOGÍA

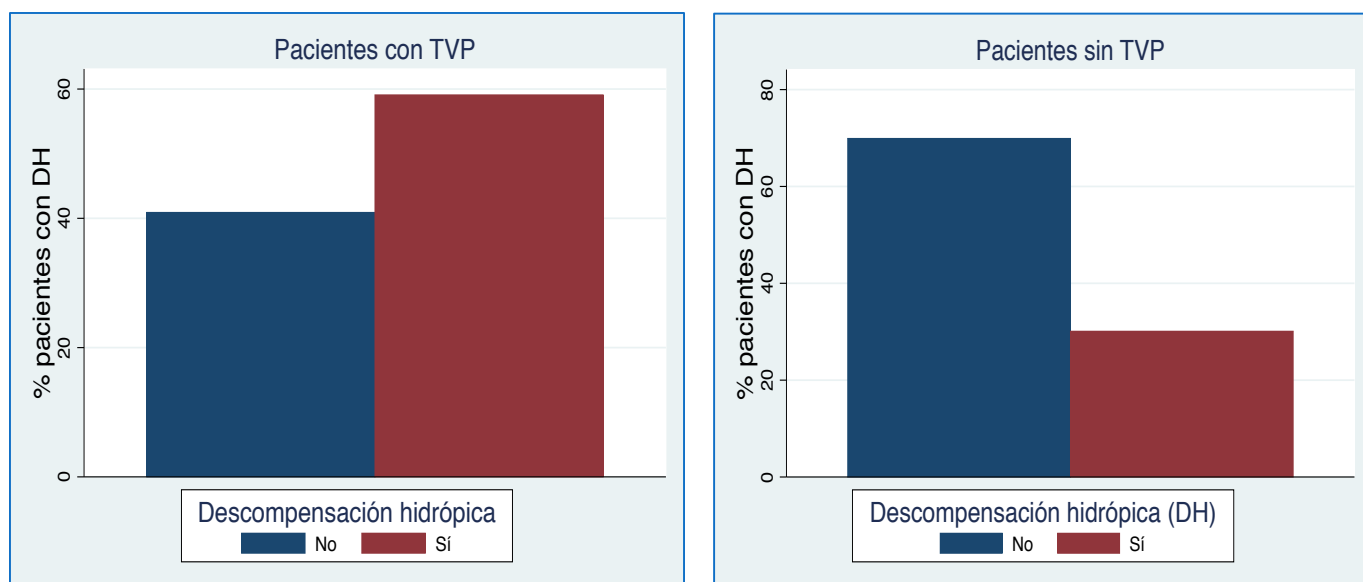
La etiología que más se asoció con la presencia de TVP fue el alcohol (52,4%), no obstante, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (0,07).

5.3.1.3. PARÁMETROS CLÍNICOS

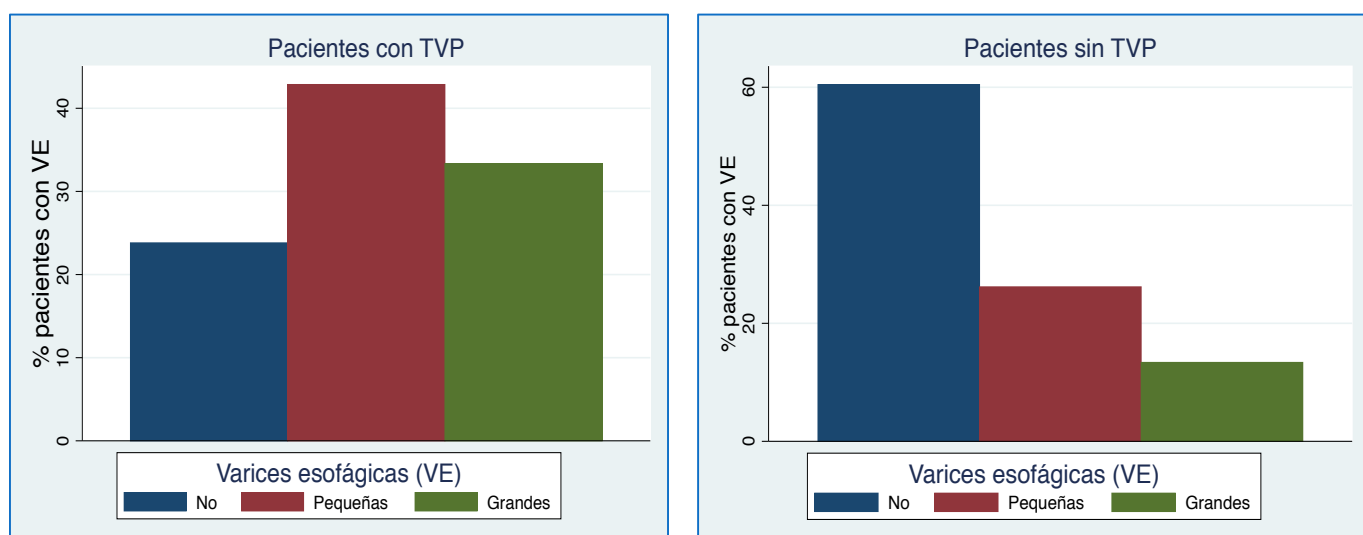
La presencia de descompensación hidrópica previa (57,1% vs 30,1%; $p=0,004$), varices esofágicas (76,2% vs 39,5%; $p=0,05$), sangrado variceal (52,4% vs 22,7%; $p<0,001$), encefalopatía hepática (38,1% vs 9,9%; $p=0,01$), peritonitis bacteriana espontánea (9,5% vs 1,7%; $p<0,001$), fueron asociados en el análisis univariado de forma significativa a la presencia de TVP (Figura 10).

Figura 10. Diagramas de barras del análisis univariado de parámetros clínicos

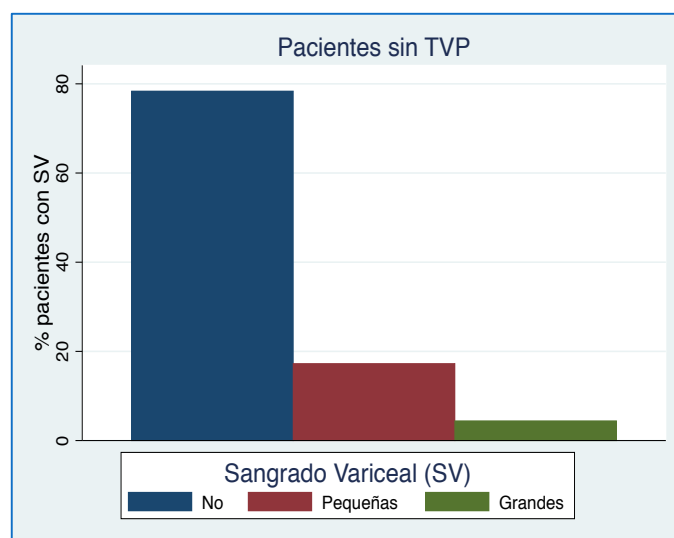
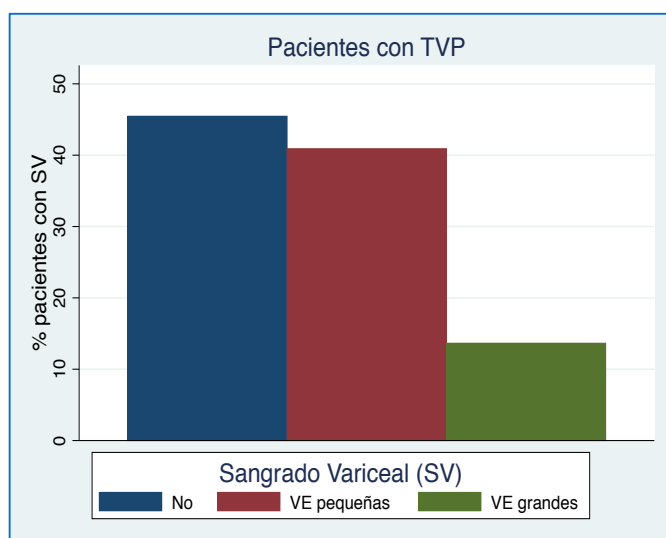
1. Descompensación hidrópica: Los pacientes con TVP presentaron de forma estadísticamente significativa (0,004), mayor tasa de descompensación hidrópica en comparación con los pacientes que no presentaban TVP.



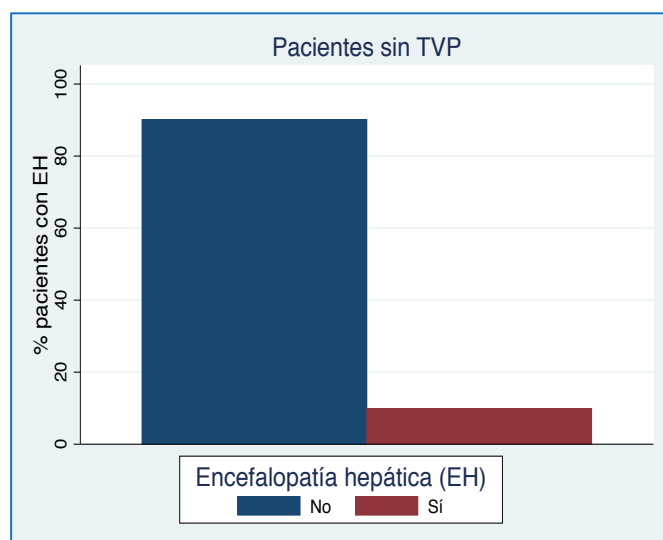
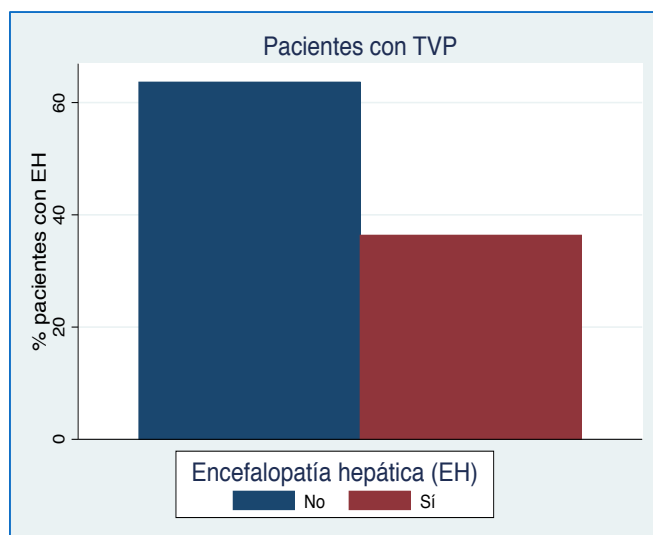
2. Varices esofágicas: La presencia de TVP se asoció de forma estadísticamente a la presencia de varices esofágicas ($p=0,05$).



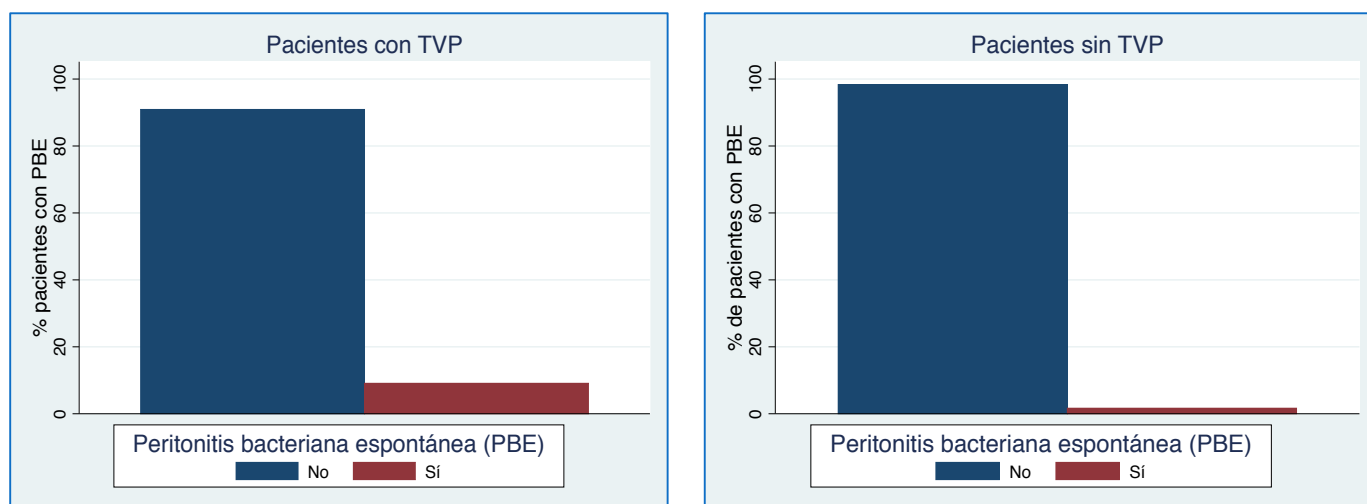
3. Sangrado variceal: Los pacientes con TVP presentaron mayor sangrado variceal respecto a los pacientes sin TVP ($p < 0,001$).



4. Encefalopatía hepática: Al igual que la descompensación hidrópica y las varices esofágicas, la presencia de EH fue más frecuente en los pacientes con TVP, siendo estadísticamente significativo ($p = 0,01$).



5. Peritonitis bacteriana espontánea: La presencia de PBE se asoció de forma estadísticamente significativa a la TVP ($p<0,001$).



5.3.1.4. PARÁMETROS ANALÍTICOS

Los pacientes con TVP presentaron de forma estadísticamente significativa niveles de AST menores (41,5 DE 23,2 vs 62 DE 47; $p=0,04$), valores de albúmina más bajos (3,4 DE 0,8 vs 4 DE 0,5; $p=0,04$), niveles de hemoglobina menores (12,6 DE 2,3 vs 13,8 DE 2,2; $p=0,01$) y una actividad de protrombina más bajo (0,64 DE 0,16 vs 0,77 DE 0,18; $p=0,01$).

5.3.1.5. PARÁMETROS RADIOLÓGICOS

A nivel ecográfico, diferencias significativas se observaron en el diámetro de la vena porta (12,2 DE 5 vs 10,7 DE 2; $p=0,02$) y en el diámetro del bazo (15 DE 3 vs 13 DE 2,6; $p<0,001$). Aunque la velocidad de la vena porta no era más baja de forma significativa en pacientes con TVP, los pacientes en tratamiento con betabloqueantes tenían de forma significativa una velocidad de la vena porta menor (15 DE 4,2 vs 16,4 DE 3,9; $p<0,003$).

5.3.1.6. TRATAMIENTO CON BETABLOQUEANTES

La profilaxis primaria o secundaria con betabloqueantes se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de TVP (71,4% vs 27,7%; $p<0,001$).

Tabla 7. Análisis univariado TVP vs no TVP	TVP (n=21)	No TVP (n=545)	p
Edad (años)	64 (DE 9,7)	60 (DE 11,4)	0,9
Sexo (n,%) Varón vs mujer	16 (76,2%) vs 5 (23,8%)	379(69,5%) vs 166 (30,5%)	0,4
Etiología(n, %) VHC Alcohol VHB Otros	5 (23,8%) 11 (52,4%) 2 (9,5%) 3 (14,2%)	275 (50,5%) 175(32,1%) 19(3,5%) 76 (13,9%)	0,07
Descompensación previa (n, %) Descompensación hidrópica Varices esofágicas Sangrado variceal Encefalopatía hepática Peritonitis bacteriana espontánea Hepatocarcinoma	12 (57,1%) 16 (76,2%) 11(52,4%) 8(38,1%) 2(9,5%) 3(14,2%)	164(30,1%) 215(39,5%) 124(22,7%) 54(9,9%) 9 (1,7%) 41(7,5%)	0,004 0,05 <0,001 0,01 <0,001 0,3
Analítica basal Creatinina (mg/dl) Bilirrubina (mg/dl) ALT (U/L) AST (U/L) GGT (U/L) Albúmina (g/dl) Hemoglobina (g/dl) Plaquetas (x103) AP (seg) TP(seg) TTPA (seg) Fibrinógeno(mg/dl) INR	0,8 (DE 0,4) 1,6 (DE 1,3) 34 (DE 22,3) 41,5 (DE 23,2) 96,3 (DE 89,3) 3,4(DE 0,8) 12,6 (DE 2,3) 109 (DE 109) 0,64 (DE 0,16) 17 (DE 3,7) 40,4 (DE 10) 298 (DE 100) 1,4 (DE 0,4)	0,8 (DE 0,4) 1,3 (DE 1,5) 60 (DE 71) 62 (DE 47) 137 (DE 165) 4 (DE 0,5) 13,8 (DE 2,2) 125,2 (DE 59,2) 0,77 (DE 0,18) 17 (DE 27,6) 37,5 (DE 6) 303 (DE 90) 1,25 (DE 0,6)	0,8 0,4 0,08 0,04 0,2 0,04 0,01 0,2 0,01 0,9 0,06 0,8 0,3
MELD	11 (DE 3,4)	10 (DE 3,7)	0,16
Ecografía doppler Diámetro vena porta (mm) Velocidad vena porta (cm/seg) Diámetro bazo (cm)	12.2 (DE 5) 15 (DE 5,2) 15 (DE 3)	10,7 (DE 2) 15,8 (DE 3,8) 13 (DE 2,6)	0,02 0,4 <0,001
Profilaxis primaria o secundaria de sangrado variceal con betabloqueantes (n, %)	15 (71,4%)	151 (27,7%)	<0,001

5.3.2 ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística binaria en el que se incluyeron aquellas variables que habían sido significativas en el análisis univariado. Los parámetros clínicos que se incluyeron fueron: descompensación hidrópica previa ($p=0,004$), varices esofágicas ($p=0,05$), sangrado variceal ($p<0,001$), encefalopatía hepática ($p=0,01$) y peritonitis bacteriana espontánea ($p<0,001$). Los parámetros analíticos que se incluyeron en el análisis multivariado fueron AST ($p=0,04$), niveles de albúmina ($p=0,04$), hemoglobina ($p=0,01$) y la actividad de protrombina ($p=0,01$). Desde el punto de vista radiológico se incluyeron el diámetro de la vena porta ($p=0,02$) y el diámetro del bazo ($p<0,001$). El tratamiento con betabloqueantes también fue incluido en el análisis multivariado ($p<0,001$). En el análisis multivariado, la encefalopatía hepática previa (OR 3,2 IC 1,1-8; $p=0,03$) y el tratamiento con betabloqueantes (OR 4,3 IC 1,4-12,6; $p=0,01$) fueron factores de riesgo y niveles elevados de albúmina (OR 0,3 IC 0,2-0,8 $p=0,01$) fue un factor protector (Tabla 8).

Tabla 8. Análisis multivariado	
Encefalopatía hepática	OR 3,2 (IC 1,1-8); $p=0,03$
Profilaxis de sangrado variceal con betabloqueantes	OR 4,3 (IC 1,4-12,6); $p=0,01$
Niveles de albúmina	OR 0.3 (0,2-0,8); $p=0,01$

5.4. ESTUDIO DE COAGULACIÓN

Se realizó un estudio de coagulación a 19/21 (90,5%) pacientes con TVP y se parearon con pacientes sin TVP del mismo sexo, edad y CHILD-PUGH a los que también se les realizó el estudio de coagulación, con el objetivo de analizar si algunos de los factores de la coagulación se encontraban aumentados o disminuidos y pudieran tener un papel en la aparición de la TVP. Se determinaron el factor VIII, proteína C, proteína S, antitrombina III, anticoagulante lúpico y dímero D. En la mayoría de los pacientes, se observó un trastorno definido en estudio de coagulación: De los pacientes con TVP, 6(31,5%) pacientes presentaban niveles altos de factor VIII, y 6(31,5%) pacientes del grupo sin TVP presentaban también niveles elevados. Doce (63,2%) pacientes tenían disminución de la proteína C en el grupo de TVP vs 4(21%) pacientes en el grupo sin TVP, la proteína S se encontraba

disminuida en 12(63,2%) pacientes con TVP y en 4(21%) pacientes sin TVP y 6(31,5%) pacientes del grupo de TVP presentaban niveles bajos de antitrombina III vs 5(26,3%) pacientes en el grupo de no TVP. Los pacientes con TVP presentaron mayores niveles de factor VIII (204,4 DE 47 vs 161,6 DE 13,7;p=0,2) menores niveles de proteína C (56,3 DE 24,4 vs 59,9 DE 29,2;p=0,4), proteína S (52,6 DE 12,7 vs 59,2 DE 15; p= 0,2), y de antitrombina III (51,6 DE 20,9 vs 53,2 DE 13,7;p=0,3) respecto a los pacientes sin TVP, sin embargo ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa (Tabla 9).

Tabla 9. Estudio de coagulación

	TVP	No TVP	p
Factor VIII	204, 4 (DE 47)	161,6 (DE 13,7)	0,2
Proteína C	56,3 (DE 24,4)	59,9 (DE 29,2)	0,4
Proteína S	52,6 (DE 12,7)	59,2 (DE 15)	0,2
Antitrombina III	51,6 (DE 20,9)	53,2 (DE 13,7)	0,3
Anticoagulante lúpico	32,4 (SD 5,6)	32,4 (SD1,5)	0,5
Dímero D	3,4 (SD 4,5)	4,7 (SD 5,1)	0,3

5.5. SEGUIMIENTO

De los pacientes que procedían de la cohorte de cirróticos del Hospital Puerta de Hierro, se les realizó un seguimiento durante 36 meses para evaluar el grado de función hepática y las complicaciones asociadas en función de la presencia o no de TVP. Por otra parte se analizó la posible influencia del grado de trombosis y su extensión (de acuerdo a la clasificación de Yerdel y col.⁸⁷) sobre la descompensación hepática y el efecto de la anticoagulación sobre la descompensación. Además se analizó la mortalidad asociada a la cirrosis hepática y a la TVP, la incidencia acumulada de TVP y la tasa de trasplante hepático durante los 36 meses de seguimiento en los dos grupos de pacientes.

5.5.1. SEGUIMIENTO A 24 MESES

De los 441 pacientes que iniciaron el estudio, 63 pacientes abandonaron el estudio. Las causas de abandono fueron las siguientes: 7 fallecimientos por causa tumoral (4 hepatocarcinomas, 1 glioblastoma multiforme, 1 carcinoma de mama y 1 adenocarcinoma de próstata), 8 pacientes fallecieron por presentar complicaciones graves asociadas a la cirrosis (2 pacientes presentaron síndrome hepatorenal, 2 pacientes hemorragia variceal, 3 pacientes presentaron descompensación hidrópica, 1 paciente encefalopatía hepática) y 5 pacientes presentaron fallo multiorgánico. Siete pacientes fueron sometidos a trasplante hepático y 36 pacientes no realizaron seguimiento, por lo que el análisis se realizó sobre 378 pacientes. Se comparó el grado de función hepática y incidencia de complicaciones de los pacientes con TVP vs los pacientes sin TVP (Tablas 10 y 11). Los pacientes con TVP presentaron de forma estadísticamente significativa niveles menores de albúmina (3,4 DE 0,7 vs 4 DE 0,5; $p < 0,001$), mayor grado de plaquetopenia (89,6 DE 36,8 vs 133 DE 63; $p = 0,03$) y de coagulopatía (1,9 DE 0,8 vs 1,2 DE 0,4; $p < 0,001$). Ocho pacientes (88,8%) con TVP presentaron descompensación hepática durante el primer año de seguimiento mientras que sólo 38 (10,3%) pacientes sin TVP presentaron descompensación hepática. Las complicaciones fueron más frecuentes de forma estadísticamente significativa en los pacientes con TVP. El tipo de descompensación más frecuente fue la descompensación hidrópica (33,3% vs 3,2%; $p < 0,001$), seguido de la encefalopatía hepática (22,2% vs 2,4%; $p = 0,001$), la peritonitis bacteriana espontánea (22,2% vs 0,3%; $p < 0,001$), el sangrado variceal (11,1% vs 1%; $p = 0,05$) y el desarrollo de varices esofágicas (0% vs 1%; $p = 0,01$). Se observaron 8 (2,2%) casos de hepatocarcinoma en pacientes sin TVP, no obstante las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,6$).

Tabla 10. Grado de función hepática a los 24 meses de seguimiento

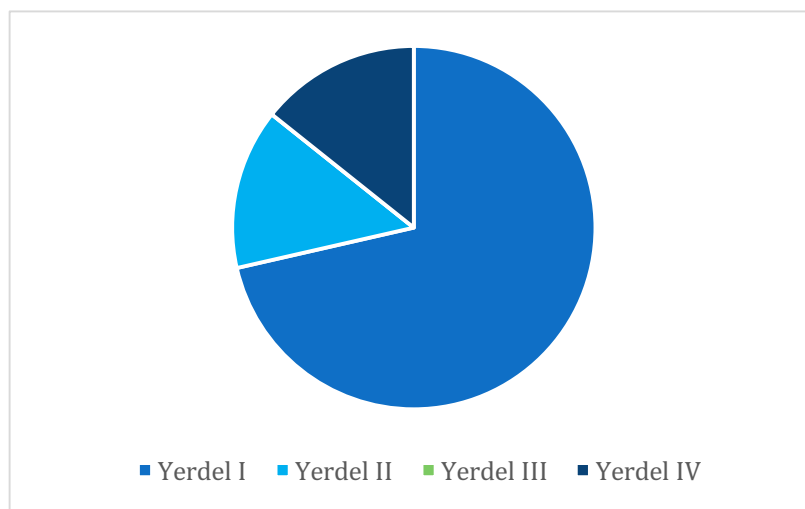
24 meses (n/%)	TVP=9	No TVP=369	p
AST	38 (DE 12,8)	57 (DE 52,7)	0,3
ALT	31 (DE 23,3)	53 (DE 47,7)	0,2
Bilirrubina	1,5 (DE 0,6)	1,4(DE 2,3)	0,8
Albúmina	3,4 (DE 0,7)	4 (DE 0,5)	<0,001
Plaquetas	89(DE 36,8)	133 (DE 63)	0,03
INR	1,9 (DE 0,8)	1,2(DE 0,4)	<0,001

Tabla 11. Complicaciones a los 24 meses de seguimiento

24 meses (n/%)	TVP=9	No TVP=369	p
DH	3 (33,3%)	12 (3,2%)	<0,001
VVEE	0 (0%)	4(1%)	0,01
EH	2 (22,2%)	9 (2,4%)	0,001
SV	1 (11,1%)	4 (1%)	0,05
PBE	2 (22,2%)	1 (0,3%)	<0,001
HCC	0(0%)	8 (2,2%)	0,6

Por otra parte se analizó la influencia del grado de Yerdel sobre la presencia de descompensación a los 24 meses en los pacientes con TVP. No se observó mayor número de descompensaciones en los pacientes con trombosis extensa del eje esplenoportal respecto a los pacientes con trombosis grados I y II. Seis pacientes con TVP grado I presentaron descompensación (18,2% presentaron descompensación hidrópica, 18,2% encefalopatía hepática y 18,2% peritonitis bacteriana espontánea). Sin embargo en el grado II sólo 1 (9,1%) paciente presentó descompensación hepática (sangrado variceal) y ningún paciente con grado III y IV presentó descompensación durante el primer año (Figura 11).

Figura 11. Descompensación en función de grado de trombosis según la clasificación de Yerdel a los 24 meses de seguimiento



5.5.2. SEGUIMIENTO A 36 MESES

De los 378 pacientes que realizaron 24 meses de seguimiento, 31 pacientes abandonaron el estudio por lo que 347 pacientes finalizaron los 36 meses de seguimiento. Las causas de abandono fueron: 7 pacientes fallecieron por causa tumoral (5 pacientes con hepatocarcinoma, 1 paciente con colangiocarcinoma y 1 paciente con ampuloma), 3 pacientes fueron trasplantados, 8 pacientes fallecieron secundario a un fallo multiorgánico y un paciente falleció por un accidente cerebrovascular. Doce pacientes no siguieron en el estudio por traslado a otros hospitales o por abandono del protocolo de seguimiento.

A los 36 meses de seguimiento, al igual que a los 24 meses, los pacientes con TVP presentaban peor función hepática respecto a los pacientes que no presentaban TVP, observándose diferencias estadísticamente significativas en el nivel de plaquetas (82 DE 14,1 vs 144 DE 65; $p=0,02$) (Tabla 12). Por otro lado, las complicaciones derivadas de la cirrosis hepática fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con TVP. De los 369 pacientes sin TVP, 340 pacientes se siguieron durante 36 meses. De los pacientes con TVP, 7 pacientes concluyeron los 36 meses de seguimiento. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en pacientes con TVP respecto a pacientes sin TVP en: descompensación hidrópica (42,8% vs 2,3%; $p<0,001$), encefalopatía hepática (28,5% vs 0,8%; $p<0,001$), y peritonitis bacteriana espontánea (14,2% vs 0,6%; $p=0,001$)(Tabla 13).

Tabla 12. Grado de función hepática a los 36 meses de seguimiento

36 meses (n/%)	TVP=7	No TVP=340	p
AST	31,3 (DE 7,9)	35,8 (DE 30,4)	0,7
ALT	20 (DE 6,9)	30,6 (DE 21,5)	0,2
Bilirrubina	1,6 (DE 2)	1,1 (DE 1)	0,2
Albúmina	3,7 (DE 0,6)	4,4 (DE 2,6)	0,5
Plaquetas	82 (DE 14,1)	144 (DE 65)	0,02
INR	1,7 (DE 1)	1,5 (DE 4,7)	0,9

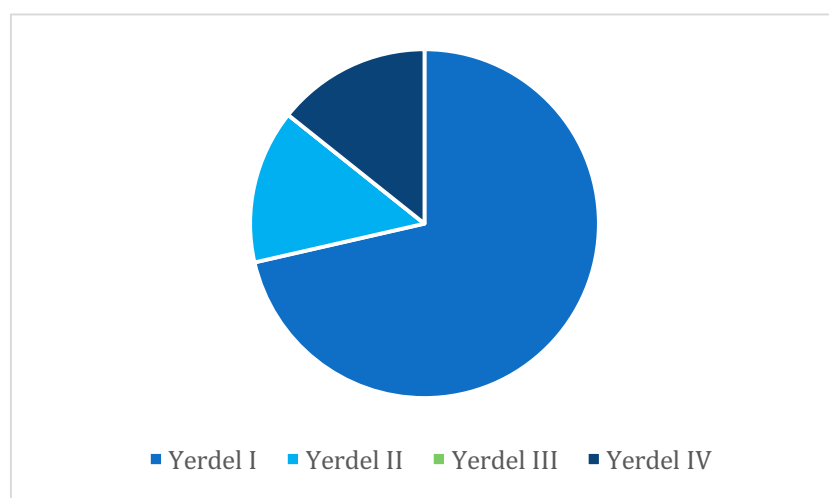
Tabla 13. Complicaciones a los 36 meses de seguimiento

36 meses (n,%)	TVP=7	No TVP=340	p
DH	3 (42,8%)	8 (2,3%)	<0,001
VVEE	0 (0%)	4 (1,1%)	<0,001
EH	2 (28,5%)	3(0,8%)	<0,001
SV	0 (0%)	4 (1,1%)	0,7
PBE	1(14,2%)	2 (0,6%)	0,001
HCC	1(14,2%)	18 (5,2%)	0,7

A los 36 meses de seguimiento, los pacientes con trombosis extensa tampoco presentaron mayor número de descompensaciones. Cinco pacientes con grado I de Yerdel presentaron descompensación hepática a los 24 meses de seguimiento (9,1% descompensación hídrica, 18,2% encefalopatía hepática, 9,1% peritonitis bacteriana espontánea y 9,1% hepatocarcinoma).

Sólo 1 (9,1%) paciente con trombosis grado II presentó descompensación hepática (descompensación hídrica). En el grado III, ningún paciente presentó descompensación y en el grado IV, 1(9,1%) paciente presentó descompensación hídrica (Figura 12).

Figura 12. Descompensación en función de grado de trombosis según la clasificación de Yerdel a los 36 meses de seguimiento



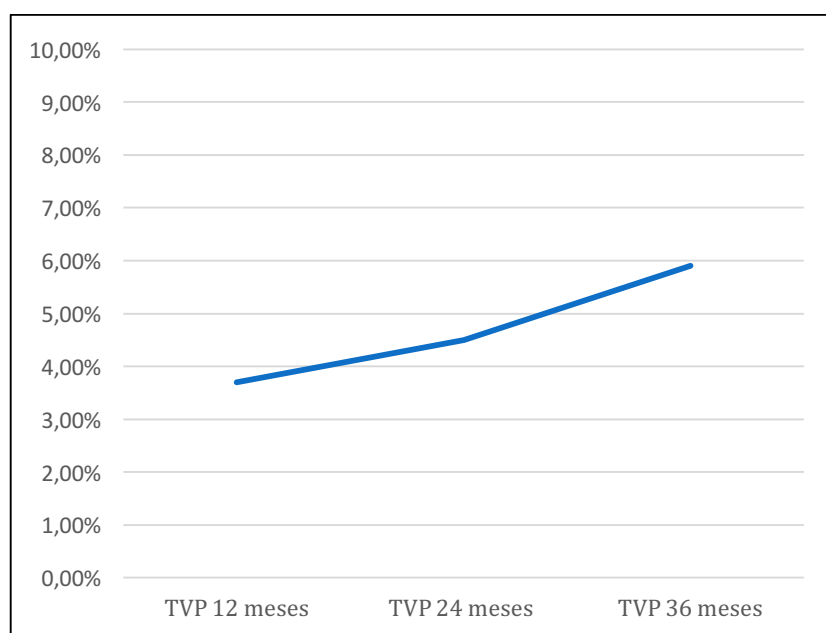
5.5.3. ANTICOAGULACIÓN

Dieciséis pacientes (76,2%) recibieron anticoagulación con acenocumarol, heparina de bajo peso molecular o rivaroxabán con una mediana de duración de 9 meses (1-12). De los pacientes a los que se le realizó seguimiento durante 24 meses (9 pacientes), 8 (88,8%) alcanzaron la repermeabilización. En nuestro estudio, probablemente debido al pequeño número muestral (seguimiento de 7 pacientes anticoagulados y 2 no anticoagulados), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de descompensación de los pacientes anticoagulados vs los no pacientes anticoagulados.

5.5.4. INCIDENCIA ACUMULADA DE TVP DURANTE EL SEGUIMIENTO

Durante el seguimiento de los pacientes (36 meses), se observaron 8 nuevos casos de TVP (3 casos a los 24 meses de seguimiento y 5 casos a los 36 meses de seguimiento), siendo la incidencia acumulada observada del 5,9% (Figura 13).

Figura 13. Incidencia acumulada de TVP durante 36 meses



5.5.5. TRASPLANTE HEPÁTICO Y MORTALIDAD DURANTE EL SEGUIMIENTO

Durante el seguimiento, 10 pacientes fueron trasplantados. De éstos, 2 pacientes presentaban previamente TVP y 8 no la presentaban, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Es decir, del grupo de pacientes con trombosis, 28,5% pacientes fueron trasplantados y del grupo de pacientes sin trombosis tan sólo 2,3% pacientes fueron trasplantados.

Treinta y seis pacientes fallecieron durante el seguimiento, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con TVP vs no TVP (28,5% vs 9,6%; $p = 0,2$).

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La TVP es una complicación frecuente de la cirrosis hepática y su presencia se relaciona con una mayor morbimortalidad. La mejora en los métodos de imagen para el cribado del hepatocarcinoma en los pacientes cirróticos ha permitido en los últimos años aumentar la tasa diagnóstica de esta entidad en estadios iniciales y de esta forma realizar un tratamiento precoz y así evitar una extensión a todo el eje esplenoportal, cuya presencia impediría en algunos casos el trasplante hepático. En la etiología de la TVP intervienen tres factores fundamentales que son la hipercoagulabilidad, la disminución del flujo portal y la disfunción endotelial que junto a la hepatopatía avanzada (estadio funcional CHILD-PUGH B y C) favorecen su aparición.

Existen pocos estudios en los que se hayan analizado específicamente los factores clínico-analíticos y radiológicos que favorezcan el desarrollo de la TVP en pacientes con cirrosis hepática. El objetivo de nuestro estudio fue estimar la incidencia de TVP en nuestra cohorte de cirróticos y los factores relacionados con su aparición y analizar la tasa de complicaciones a largo plazo (36 meses) relacionadas con la misma. Analizamos diferentes parámetros clínicos, analíticos y radiológicos, comparando a los pacientes con y sin TVP, determinando los factores de riesgo que predisponen a la aparición de la TVP.

En nuestro estudio la incidencia de TVP fue del 3,7%, siendo inferior a la comunicada en estudios previos^{17-19,21}. Esto puede ser debido a que los pacientes incluidos en dichos estudios presentaban mayor grado de hepatopatía avanzada respecto a nuestra cohorte de cirróticos (en el estudio de Zocco y col.¹⁷, el MELD medio de los pacientes fue de 15, sin embargo en nuestro estudio, el MELD medio fue de 10). Sin embargo, en el estudio reciente realizado por Nery y col.²⁰, la incidencia de TVP al año de seguimiento fue similar a nuestro estudio dado que la mayoría de los pacientes incluidos en dicho estudio eran pacientes con hepatopatía compensada.

Respecto a los factores basales relacionados con la aparición de TVP en nuestro estudio, la presencia de TVP se relacionó de forma estadísticamente significativa en el estudio univariado con la presencia de descompensación hidrópica previa ($p=0,004$), varices esofágicas ($p=0,05$), sangrado variceal ($p<0,001$), encefalopatía hepática ($p<0,001$) y peritonitis bacteriana espontánea ($p=0,01$). Además se

observó que los pacientes con TVP presentaron de forma estadísticamente significativa niveles más bajos de AST ($p=0,04$), albúmina ($p=0,04$), hemoglobina, ($p=0,01$) y actividad de protrombina ($p=0,01$). El análisis univariado mostró el diámetro de la vena porta ($p=0,02$) y el diámetro del bazo ($p<0,001$) como factores de riesgo de la TVP. El tratamiento con betabloqueantes también se asoció a la presencia de TVP ($p<0,001$). El análisis multivariado confirmó los niveles elevados de albúmina como factor protector de la TVP y el tratamiento con betabloqueantes y la encefalopatía hepática como factores de riesgo.

Estudios previos^{20,46} han demostrado que la presencia de niveles bajos de albúmina se asocian de forma significativa a la presencia de TVP en pacientes cirróticos, indicando que cuanto más avanzada es la enfermedad, la incidencia de TVP es mayor. Estos resultados han sido confirmados en nuestro estudio; en el análisis multivariado, niveles elevados de albúmina fueron un factor protector (OR 0,3 (0,2-0,8); $p=0,01$) para la aparición de TVP. Por otra parte, la descompensación hepática previa se ha asociado a la presencia de TVP^{3-7,8,17,20,46}. En nuestro estudio la presencia previa de descompensación hepática (descompensación hidrópica, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea, varices esofágicas y hemorragia digestiva secundaria a varices esofágicas) se asoció de forma estadísticamente significativa a la presencia de TVP. En el análisis multivariado el único factor que se asoció de forma significativa a la TVP fue la presencia previa de encefalopatía hepática (OR 3,2 (IC 1,1-8); $p=0,03$). Por tanto, la presencia de descompensación hepática previa y la gravedad de la cirrosis hepática (niveles bajos de albúmina) son determinantes en el desarrollo de la TVP.

En referencia a los factores que promueven la aparición de la TVP, como son la hipercoagulabilidad, la disminución del flujo portal y la disfunción endotelial, se han publicado estudios que han confirmado su importante papel en el desarrollo de la misma^{17,40}. En referencia a la hipercoagulabilidad, se ha observado que los pacientes con cirrosis hepática presentan una disminución de los factores procoagulantes y anticoagulantes (disminución de proteína C, S y antitrombina III y aumento del factor VIII). En nuestro estudio realizamos una determinación de factores de la coagulación en los pacientes con TVP, comparándolos con pacientes sin TVP y, como en estudios previos^{17,40}, se observó que los pacientes con TVP

presentaban una mayor disminución de la proteína C, S y antitrombina III y un mayor aumento del factor VIII respecto a los pacientes que no presentaban TVP. No obstante, los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Por otro lado, la disminución del flujo portal parece ejercer un papel relevante en la aparición de la TVP como se ha demostrado previamente^{17,21,48-49}. En el estudio de Zocco y col.¹⁷ la disminución de la velocidad portal (<15cm/seg) se relacionó de forma estadísticamente significativa a la presencia de TVP. En nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la velocidad de la vena porta en pacientes con TVP respecto a los que no presentaban TVP. Sin embargo se observó que el uso de betabloqueantes para la profilaxis primaria o secundaria del sangrado variceal fue uno de los factores que participaron en la aparición de la TVP (OR 4,3 (IC 1,4-12,6);p= 0,01) ya que en nuestra cohorte, los pacientes bajo dicho tratamiento presentaban de forma significativa una menor velocidad portal (p=0,03). Es conocido que los betabloqueantes producen una disminución del gasto cardiaco (mediante bloqueo de los receptores β_1) y una vasoconstricción esplácnica (a través del bloqueo de los receptores β_2) y de esta forma reducen la hipertensión portal. Aunque estos fármacos tienen un efecto beneficioso en la prevención y tratamiento del sangrado variceal, por otra parte, al disminuir el flujo a nivel esplácnico, provocan una disminución de la velocidad del sistema venoso portal.

No existen estudios publicados previamente en los que se haya observado que los betabloqueantes tengan un papel relevante en la aparición de TVP secundario a la disminución de la velocidad portal. La importancia de este estudio radica especialmente en este aspecto, ya que como hemos mostrado previamente, el uso de estos fármacos en nuestra cohorte de pacientes cirróticos, parece tener una influencia sobre el desarrollo de la TVP secundario a la disminución de la velocidad portal. No obstante, el desarrollo de la TVP en la mayoría de los casos no conlleva per se una elevada morbimortalidad ya que la mayoría de las trombosis son parciales y no se extienden a todo el eje esplenoportal (Grados I y II de Yerdel). Además el tratamiento con betabloqueantes es un tratamiento bastante seguro que ha ayudado a prevenir hemorragias variceales y ha reducido considerablemente la mortalidad en pacientes con cirrosis hepática, por lo que aunque parezca que su uso pueda tener cierto papel en la aparición de la TVP, su indiscutible beneficio en la

reducción de la hipertensión portal hace que los posibles efectos secundarios no cambien ni limiten sus indicaciones en la práctica clínica diaria.

En el seguimiento de todos los pacientes durante 24 meses se observó que los pacientes con TVP presentaban de forma significativa mayor tasa de descompensación hepática (sobre todo descompensación hidrópica y encefalopatía hepática) respecto a los pacientes que no presentaban TVP.

Estos hallazgos pueden estar en relación con que la TVP ocurre en pacientes con hepatopatía más avanzada y por tanto los pacientes presentan mayor tasa de complicaciones en el curso de su enfermedad, y no sea la TVP la que provoca mayor número de descompensaciones aunque posiblemente sean necesarios más estudios para corroborar este punto.

En cuanto a la influencia de la extensión de la trombosis sobre la tasa de complicaciones no se observaron diferencias en los pacientes con trombosis extensa del eje esplenoportal (Yerdel III y IV) respecto a los pacientes con Yerdel I y II.

En estudios previos se ha observado que la anticoagulación precoz tiene un efecto positivo sobre el curso de la TVP ya que previene las complicaciones, disminuye la mortalidad asociada y permite la repermeabilización portal^{4,23,110,112,114}. Además la tasa de complicaciones relacionadas con la anticoagulación son muy bajas y no se han observado complicaciones graves asociadas al tratamiento. Asimismo se ha observado en dos estudios recientes¹¹⁹⁻¹²⁰ que la anticoagulación a dosis profilácticas disminuye la fibrosis hepática, la hipertensión portal y reduce el daño endotelial y los fenómenos de microtrombosis. Por todo ello, y dado el riesgo protrombótico de la cirrosis hepática, la anticoagulación es el tratamiento de elección en pacientes seleccionados para evitar la extensión a todo el eje esplenoportomesentérico y evitar las complicaciones a largo plazo e impedir el trasplante hepático. En nuestro estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes anticoagulados respecto a los que no se anticoagularon y probablemente sea debido al pequeño número muestral.

La limitación principal de nuestro estudio es que dado que la incidencia de la trombosis portal es baja, existe un escaso número de pacientes con la misma, por lo que los factores relacionados con su aparición podrían modificarse al aumentar el número de pacientes.

Con todo lo analizado y expuesto previamente, la TVP es una manifestación o un epifenómeno del curso de la cirrosis hepática y forma parte del espectro de complicaciones relacionadas con la hepatopatía avanzada. Es muy importante detectar aquellos pacientes con factores de riesgo (signos de insuficiencia hepática medida mediante los niveles de albúmina, disminución del flujo portal, presencia de descompensaciones previas y tratamiento previo con betabloqueantes) y realizar un diagnóstico y tratamiento precoces para evitar las complicaciones hepáticas y en última estancia, para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la mortalidad.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio, la incidencia de TVP durante el primer año del estudio fue del 3,7%. La incidencia acumulada de TVP durante los 36 meses de seguimiento fue del 5,9%.
2. Los factores clínico-analíticos que se relacionaron con la presencia de TVP fueron niveles bajos de albúmina y la presencia previa de descompensación hepática (encefalopatía hepática), indicando una relación directa con el grado de hepatopatía avanzada.
3. El tratamiento previo con betabloqueantes se relacionó con la presencia de TVP debido a una disminución de la velocidad portal de forma significativa.
4. Los pacientes con TVP presentaban mayor alteración en la coagulación respecto a los pacientes que no presentan TVP (mayor disminución de proteína C, S y antitrombina III y mayor aumento de factor VIII), indicando un estado procoagulante en los pacientes cirróticos, especialmente en los pacientes con trombosis portal.
5. La presencia de TVP condiciona de forma significativa una mayor tasa de complicaciones a 36 meses de seguimiento respecto a los pacientes que no presentan TVP (descompensación hidrópica seguido de la encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea y sangrado variceal). De forma proporcional, el número de trasplantes fue mayor en los pacientes con TVP, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. La mortalidad fue mayor en los pacientes con TVP, sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
6. La extensión de la trombosis no se relaciona en el seguimiento con una mayor tasa de complicaciones.

7. Dieciséis pacientes (76,2%) recibieron anticoagulación. De los pacientes a los que se le realizó seguimiento (9 pacientes), 8 (88,8%) alcanzaron la repermeabilización.

8. Es muy importante detectar aquellos pacientes con factores de riesgo para y realizar un diagnóstico y tratamiento precoz de la TVP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sacerdoti D, Serianni G, Gaini S, Bolognesi M, Bombonato G, Gatta A. Thrombosis of the portal venous system. D. Sacerdoti. Journal of Ultrasound 2007 Mar;10(1):12-21.
2. Chen H, Turon F, Hernández-Gea V, Fuster J, Garcia-Criado A, Barrufet M, Darnell A, Fondevila C, Garcia-Valdecasas JC, Garcia-Pagán JC. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation. Liver Transpl. 2016 Mar;22(3):352-65.
3. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, Grandone E, Balzano A. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. J Hepatol. 2004 May;40(5):736-41.
4. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado A, Abrahdes JG, de la Peña J, Bañares R, Albillos A, Bosch J, García-Pagán JC. Efficacy and Safety of Anticoagulation on patients with cirrhosis and Portal Vein Thrombosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012 Jul;10(7):776-83.
5. Shaw BW Jr, Iwatsuki S, Bron K, Starzl TE. Portal vein grafts in hepatic transplantation. Surg Gynecol Obstet 1985 Jul;161(1):66-8.
6. Mangia A, Villani MR, Cappucci G, Santoro R, Ricciardi R, Facciorusso D, Leandro G, Caruso N, Andriulli A. Causes of portal venous thrombosis in cirrhotic patients: the role of genetic and acquired factors. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Jul;17(7):745-51.
7. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Feb 1;31(3):366-74.

8. Hou PC, McFadzean AJ. Thrombosis and intimal thickening in the portal system in cirrhosis of the liver. *J Pathol Bacteriol.* 1965 Apr;89:473-80.

9. Gaiani S, Bolondi L, Li BS, Zironi G, Siringo S, Barbara L. Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients. *Gastroenterology.* 1991 Jan;100(1):160-7.

10. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Iannaccone L, D'Andrea G, Marmo R, Ames PR, Balzano A. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology.* 2000 Feb;31(2):345-8.

11. Ponziani FR, Zocco MA, Senzolo M, Pompili M, Gasbarrini A, Avolio AW. Portal vein thrombosis and liver transplantation: implications for waiting list period, surgical approach, early and late follow-up. *Transplant Rev (Orlando).* 2014 Apr;28(2):92-101.

12. Orloff MJ, Orloff MS, Orloff SL, Girard B. Portal vein thrombosis in cirrhosis with variceal hemorrhage. *J Gastrointest Surg.* 1997 Mar-Apr;1(2):123-30.

13. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology.* 1995 May;21(5):1238-47.

14. Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, Matsutani S, Sumida M, Goto N, Musha H, Takashi M, Suzuki N, Shinagawa T, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology.* 1985 Aug;89(2):279-86.

15. Belli L, Romani F, Sansalone CV, Aseni P, Rondinara G. Portal thrombosis in cirrhotics. A retrospective analysis. *Ann Surg.* 1986 Mar;203(3):286-91.
16. Sarfeh IJ. Portal vein thrombosis associated with cirrhosis: clinical importance. *Arch Surg.* 1979 Aug;114(8):902-5
17. Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, Riccardi L, Lancellotti S, Santoliquido A, Flore R, Pompili M, Rapaccini GL, Tondi P, Gasbarrini GB, Landolfi R, Gasbarrini A. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol.* 2009 Oct;51(4):682-9.
18. Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2013 Apr;108(4):568-74.
19. John BV, Konjeti R, Aggarwal A, Lopez R, Atreja A, Miller C, Zein NN, Carey WD. Impact of untreated portal vein thrombosis on pre and post liver transplant outcomes in cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2013 Nov-Dec;12(6):952-8.
20. Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, Plessier A, Roulot D, Chaffaut C, Bourcier V, Trinchet JC, Valla DC; Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology.* 2015 Feb;61(2):660-7.
21. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhelaly R, Tawfik A. De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: risk factors and correlation with the Model for End-Stage Liver Disease scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015 May;27(5):585-92.

22. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Sacco M, Martino R, De Nucci C, Mosca S, Iannaccone L, Ames PR, Romano L, Balzano A. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia. *Endoscopy*. 2002 Jul;34(7):535-8.

23. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, Denninger MH, Sauvanet A, Valla D, Durand F. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut*. 2005 May;54(5):691-7.

24. Ghabril M, Agarwal S, Lacerda M, Chalasani N, Kwo P, Tector AJ. Portal vein thrombosis is a risk factor for poor early outcomes after liver transplantation: Analysis of risk factors and outcomes for portal vein thrombosis in waitlisted patients. *Transplantation*. 2016 Jan;100(1):126-33.

25. Turón F, Baiges, García Criado A, Gilabert R, Bru C, Berzigotti A, Reverter JC, Seijo S, Bosch J, Hernández-Gea V, García-Pagán JC. Factores pronósticos de desarrollo de trombosis del eje esplenoportal en pacientes con cirrosis hepática. 41 Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado.

26. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology*. 1992 Nov;16(5):1195-8.

27. Lechner K, Niessner H, Thaler E. Coagulation abnormalities in liver disease. *Semin Thromb Hemost*. 1977 Summer;4(1):40-56.

28. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with non- alcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2000 Oct;95(10):2936-9.

29. Kawasaki T, Takeshita A, Souda K, Kobayashi Y, Kikuyama M, Suzuki F, Kageyama F, Sasada Y, Shimizu E, Murohisa G, Koide S, Yoshimi T, Nakamura H, Ohno R. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1999 Jul;94(7):1918-22.
30. Peck-Radosavljevic M¹, Wichlas M, Zacherl J, Stiegler G, Stohlawetz P, Fuchsjäger M, Kreil A, Metz-Schimmerl S, Panzer S, Steininger R, Mühlbacher F, Ferenci P, Pidlich J, Gangl A. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood*. 2000 Feb 1;95(3):795-801.
31. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 Aug;60(8):646-9.
32. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD. Mayo end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):473-5.
33. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):147-56.
34. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010 Aug 12;116(6):878-85.
35. Robert A, Chazouilleres O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology*. 1996 Dec;24(6):1392-4.
36. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis*. 2002 Feb;22(1):83-96.

37. Villa E, De Maria N. Anticoagulation in cirrhosis. *Liver Int.* 2012 Jul;32(6):878-9.
38. Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis.* 2010 Mar;42(3):163-70.
39. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, Mannuccio P, Mannucci P. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology.* 2005 Mar;41(3):553-8.
40. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, Colombo M, Mannucci PM. An imbalance of pro vs anticoagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2009 Dec;137(6):2105-11.
41. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *British Society of Gastroenterology. Gut* 1999; 45(Suppl 4):IV1-IV11.
42. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009 Mar;49(3):1017-44.
43. Rosa gilabert. Carlos nicolau. Ecografía Doppler color en el diagnóstico de la hipertensión portal. *GH CONTINUADA. SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2003. VOL. 2 N.º 5*
44. Bolondi L, Gaiani S, Barbara L. Liver and portal hypertension. Taylor KJW, Burns PN, Wells PNT, editores. *Clinical applications of Doppler ultrasound.* Raven Press 1995; p. 133-54.
45. Garcia-Pagan JC, Valla DC. Portal Vein thrombosis: A predictable milestone in cirrhosis?. *J Hepatol.* 2009 Oct;51(4):632-4.

46. Violi F, Corazza RG, Caldwell SH, Perticone F, Gatta A, Angelico M, Farcomeni A, Masotti M, Napoleone L, Vestri A, Raparelli V, Basili S; PRO-LIVER Collaborators. Portal vein thrombosis relevance on liver cirrhosis: Italian Venous Thrombotic Events Registry. *Intern Emerg Med*. 2016 Dec;11(8):1059-1066.
47. Kinjo N1, Kawanaka H1, Akahoshi T1, Matsumoto Y1, Kamori M1, Nagao Y1, Hashimoto N1, Uehara H1, Tomikawa M1, Shirabe K1, Maehara Y1. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *World J Hepatol*. 2014 Feb 27;6(2):64-71.
48. Amitrano L, Guardascione MA, Ames PR. Coagulation abnormalities in cirrhotic patients with portal vein thrombosis *Clin Lab*. 2007;53(9-12):583-9.
49. Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, Tomikawa M, Yamashita N, Konishi K, Tanoue K, Shirabe K, Hashizume M, Maehara Y. Risk factors for portal venous thrombosis after splenectomy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Br J Surg*. 2010 Jun;97(6):910-6.
50. Winslow ER, Brunt LM, Drebin JA, Soper NJ, Klingensmith ME. Portal vein thrombosis after splenectomy. *Am J Surg*. 2002 Dec;184(6):631-5; discussion 635-6.
51. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988 Mar 31;332(6163):411-5.
52. Shah V, Haddad FG, Garcia-Cardena G, Frangos JA, Mennone A, Groszmann RJ, Sessa WC. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *J Clin Invest*. 1997 Dec 1;100(11):2923-30.

53. Iwakiri Y1, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol*. 2007 May;46(5):927-34.
54. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest*. 1997 Nov 1;100(9):2153-7.
55. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology*. 1998 Oct;28(4):926-31.
56. Amitrano L1, Guardascione MA. Management of portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009 Nov 25;1(3).
57. Ikeda M, Sekimoto M, Takiguchi S, Kubota M, Ikenaga M, Yamamoto H, Fujiwara Y, Ohue M, Yasuda T, Imamura H, Tatsuta M, Yano M, Furukawa H, Monden M. High incidence of thrombosis of the portal venous system after laparoscopic splenectomy: a prospective study with contrast-enhanced CT scan. *Ann Surg*. 2005 Feb;241(2):208-16.
58. Baijal SS, Mohan S, Singh JR, Verma A. Thrombosed mesocaval shunt: salvage by mechanical thrombolysis. Case report and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31 (suppl 2): S161-5.
59. Chang CJ, Shiau YT, Chen TL, Hou MC, Sun CH, Liao WC, Lin HC, Lee SD. Pyogenic portal vein thrombosis as a reservoir of persistent septicaemia after cyanoacrylate injection for bleeding gastric varices. *Digestion*. 2008;78(2-3):139-43.

60. Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, Lee SD: A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric hemorrhagic: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology*. 2006 Apr;43(4):690-7.
61. Shim CS, Cho YD, Kim JO, Bong HK, Kim YS, Lee JS, Lee MS, Hwang SG: A case report of portal and splenic vein thrombosis after Histoacryl injection therapy in gastric varices. *Endoscopy*. 1996 Jun;28(5):461
62. Liu CH, Tsai FC, Liang PC, Lee CZ, Yang PM: Splenic vein thrombosis and *Klebsiella pneumoniae* septicemia after endoscopic gastric variceal obturation therapy with N-butyl-2-cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc*. 2006 Feb;63(2):336-8.
63. Violi F, Ferro D, Basili S, Lionetti R, Rossi E, Merli M, Riggio O, Bezzi M, Capocaccia L. Ongoing prothrombotic state in the portal circulation of cirrhotic patients. *Thromb Haemost*. 1997 Jan;77(1):44-7.
64. Habu D, Nishiguchi S, Shiomi S, Tamori A, Sakaguchi H, Takeda T, Seki S, Ishibashi C, Asai H. Portal vein thrombosis following percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. *Indian J Gastroenterol*. 2002 Jul-Aug;21(4):162-3.
65. Lencioni R, Caramella D, Sanguinetti F, Battolla L, Falaschi F, Bartolozzi C. Portal vein thrombosis after percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: value of color Doppler sonography in distinguishing chemical and tumor thrombi. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 May;164(5):1125-30.
66. Francica G, Marone G, Solbiati L, D'Angelo V, Siani A. Hemobilia, intrahepatic hematoma and acute thrombosis with cavernomatous transformation of the portal vein after percutaneous thermoablation of a liver metastasis. *Eur Radiol*. 2000;10(6):926-9.

67. Raja K, Jacob M, Asthana S. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2014 Dec;4(4):320-31.
68. Berry K, Taylor J, Liou IW, Ioannou GN. Portal Vein thrombosis is not associated with increased mortality among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar;13(3):585-93.
69. Violi F, Ferro D, Basili S, D'Angelo A, Mazzola G, Quintarelli C, Cordova C. Relation between lupus anticoagulant and splanchnic venous thrombosis in cirrhosis of the liver. *BMJ*. 1994 Jul 23;309(6949):239-40.
70. Fimognari FL, De Santis A, Piccheri C et al (2005) . Evaluation of D-dimer and factor VIII in cirrhotic patients with asymptomatic portal venous thrombosis. *J Lab Clin Med* 146:238-243.
71. Fimognari FL, De Santis A, Piccheri C, Moscatelli R, Gigliotti F, Vestri A, Attili A, Violi F. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *J Lab Clin Med*. 2005 Oct;146(4):238-43.
72. Chawla Y, Duseja A, Dhiman RK. Review article: the modern management of portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Nov 1;30(9):881-94.
73. Van Gansbeke D, Avni EF, Delcour C, Engelholm L, Struyven J. Sonographic features of portal vein thrombosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1985 Apr;144(4):749-52.
74. Tessler FN, Gehring BJ, Gomes AS, Perrella RR, Ragavendra N, Busuttil RW, Grant EG. Diagnosis of portal vein thrombosis: value of color Doppler imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1991 Aug;157(2):293-6.

75. Parvey HR, Eisenberg RL, Giyanani V, Krebs CA. Duplex sonography of the portal venous system: pitfalls and limitations. *AJR Am J Roentgenol*. 1989 Apr;152(4):765-70.
76. Wang JT, Zhao HY, Liu YL. Portal vein thrombosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005 Nov;4(4):515-8.
77. Berzigotti A, García-Criado A, Darnell A, García-Pagán JC. Imaging in clinical decision-making for portal vein thrombosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 May;11(5):308-16.
78. Josep M. Llovet; Michel Ducreux , Riccardo Lencioni; Adrian M. Di Bisceglie; Peter R. Galle; Jean Francois Dufour; Tim F. Greten; Eric Raymond; Tania Roskams; Thierry De Baere; Michel Ducreux; and Vincenzo Mazzaferro, Mauro Bernardi. Reviewers: Jordi Bruix; Massimo Colombo; Andrew Zhu. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908-43.
79. Rossi S, Rosa L, Ravetta V, Cascina A, Quaretti P, Azzaretti A, Scagnelli P, Tinelli C, Dionigi P, Calliada F. Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Mar;186(3):763-73.
80. Sodickson A, Baeyens PF, Andriole KP, Prevedello LM, Nawfel RD, Hanson R, Khorasani R. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):175-84.
81. American College of Radiology. Manual on Contrast Media version 8, 33–42 (2012).

82. Shimada K, Isoda H, Okada T, Kamae T, Arizono S, Hirokawa Y, Shibata T, Togashi K. Non-contrast-enhanced MR portography with time-spatial labeling inversion pulses: comparison of imaging with three- dimensional half-fourier fast spin-echo and true steady-state free-precession sequences. *J Magn Reson Imaging*. 2009 May;29(5):1140-6.
83. Lai L, Brugge WR. Endoscopic ultrasound is a sensitive and specific test to diagnose portal venous system thrombosis (PVST). *Am J Gastroenterol*. 2004 Jan;99(1):40-4.
84. Tripodi A1, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, Mannucci PM. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR(liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology*. 2007 Aug;46(2):520-7.
85. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology*. 1992 Nov;16(5):1195-8.
86. Jamieson NV. Changing perspectives in portal vein thrombosis and liver transplantation. *Transplantation*. 2000 May 15;69(9):1772-4.
87. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçın K, Olliff S, Buckels J, Mayer D, McMaster P, Pirenne J. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation*. 2000 May 15;69(9):1873-81.
88. Seijo S, García-Criado A, Darnella A, García-Pagán JC. Diagnóstico y tratamiento de la trombosis portal en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2012 Nov;35(9):660-6.

89. Cakmak O, Elmas N, Tamsel S, Demirpolat G, Sever A, Altunel E, Killi R. Role of contrast-enhanced 3D magnetic resonance portography in evaluating portal venous system compared with color Doppler ultrasonography. *Abdom Imaging*. 2008 Jan-Feb;33(1):65-71.
90. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743-52.
91. Van Thiel DH, Schade RR, Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW Jr, Gavaler JS, Dugas M. Liver transplantation in adults. *Hepatology*. 1982 Sep-Oct;2(5):637-40.
92. Stieber AC, Zetti G, Todo S, Tzakis AG, Fung JJ, Marino I, Casavilla A, Selby RR, Starzl TE. The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation. *Ann Surg*. 1991 Mar;213(3):199-206.
93. Langnas AN, Marujo WC, Stratta RJ, Wood RP, Ranjan D, Ozaki C, Shaw BW Jr. A selective approach to preexisting portal vein thrombosis in patients undergoing liver transplantation. *Am J Surg*. 1992 Jan;163(1):132-6.
94. Cherqui D, Duvoux C, Rahmouni A, Rotman N, Dhumeaux D, Julien M, Fagniez PL. Orthotopic liver transplantation in the presence of partial or total portal vein thrombosis: problems in diagnosis and management. *World J Surg*. 1993 Sep-Oct;17(5):669-74.
95. Moreno González E, García García I, Gómez Sanz R, González-Pinto I, Loinaz Seguro C, Jiménez Romero C. Liver transplantation in patients with thrombosis of the portal, splenic or superior mesenteric vein. *Br J Surg*. 1993 Jan;80(1):81-5.

96. Davidson BR, Gibson M, Dick R, Burroughs A, Rolles K. Incidence, risk factors, management, and outcome of portal vein abnormalities at orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1994 Apr 27;57(8):1174-7.
97. Seu P, Shackleton CR, Shaked A, Imagawa DK, Olthoff KM, Rudich SR, Kinkhabwala M, Busuttil RW. Improved results of liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Arch Surg*. 1996 Aug;131(8):840-4.
98. Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, Guidinger MK, Merion RM. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transpl*. 2010 Aug;16(8):999-1005.
99. Rodríguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation*. 2012 Dec 15;94(11):1145-53.
100. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol*. 2012 Jul;57(1):203-12.
101. Qi X, Dai J, Jia J, Ren W, Yang M, Li H, Fan D, Guo X. Association between portal vein thrombosis and survival of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015 Mar;24(1):51-9.
102. Hibi T, Nishida S, Levi DM, Selvaggi G, Tekin A, Fan J, Ruiz P, Tzakis AG. When and why portal vein thrombosis matters in liver transplantation: a critical audit of 174 cases. *Ann Surg*. 2014 Apr;259(4):760-6.

103. Nikitin D, Jennings LW, Khan T, Vasani S, Ruiz R, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Levy MF, Goldstein RM, Klintmalm GB. Twenty years' follow-up of portal vein conduits in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009 Apr;15(4):400-6.
104. Registro Español de Trasplante Hepático (<http://www.sethepatico.org>).
105. Riva N, Donadini MP, Dentali F, Squizzato A, Ageno W. Clinical approach to splanchnic vein thrombosis: risk factors and treatment. *Thromb Res.* 2012 Oct;130 Suppl 1:S1-3.
106. Gimeno FA, Calvo J, Loinaz C, Meneu JC, Pérez B, Gomez R, Jiménez C, Abradelo M, Moreno A, Sesma A, García I, Moreno E. Comparative analysis of the results of orthotopic liver transplantation in patients with and without portal vein thrombosis. *Transplant Proc.* 2005 Nov;37(9):3899-903.
107. Doenecke A, Tsui TY, Zuelke C, Scherer MN, Schnitzbauer AA, Schlitt HJ, Obed A. Pre-existent portal vein thrombosis in liver transplantation: influence of pre-operative disease severity. *Clin Transplant.* 2010 Jan-Feb;24(1):48-55.
108. Lendoire J, Raffin G, Cejas N, Duek F, Barros Schelotto P, Trigo P, Quarín C, Garay V, Imventarza O. Liver transplantation in adult patients with portal vein thrombosis: risk factors, management and outcome. *HPB (Oxford).* 2007;9(5):352-6.
109. John BV, Konjeti R, Aggarwal A, Lopez R, Atreja A, Miller C, Zein NN, Carey WD. Post transplantation outcomes of cirrhotics with portal vein thrombosis who are not anticoagulated is similar to cirrhotics without portal vein thrombosis. *Ann Hepatol.* 2013 Nov-Dec;12(6):952-8.

110. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, Romano L, Balzano A. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Jul;44(6):448-51.

111. Senzolo M, Sartori T, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, Gasparini D, Miotto D, Simioni P, Tsochatzis E, Burroughs K. Algorithm for the management of portal vein thrombosis (PVT) in patients with cirrhosis: a prospective case-control study. *Liver Int*. 2012 Jul;32(6):919-27.

112. Senzolo M, Sartori T, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, Gasparini D, Miotto D, Simioni P, Tsochatzis E, Burroughs K. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int*. 2012 Jul;32(6):919-27.

113. Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crinò F, Maruzzelli L, Miraglia R, Floridia G, Vizzini G. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology*. 2012 Oct;265(1):124-32.

114. Chung JW, Kim GH, Lee JH, Ok KS, Jang ES, Jeong SH, Kim JW. Safety, efficacy, and response predictors of anticoagulation for the treatment of nonmalignant portal-vein thrombosis in patients with cirrhosis: a propensity score matching analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2014 Dec;20(4):384-91.

115. Chen H, Liu L, Qi X, He C, Wu F, Fan D, Han G. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;28(1):82-9.

116. Werner KT, Sando S, Carey EJ, Vargas HE, Byrne TJ, Douglas DD, Harrison ME, Rakela J, Aql BA. Portal vein thrombosis in patients with end-stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. *Dig Dis Sci*. 2013 Jun;58(6):1776-80.
117. Naeshiro N, Aikata H, Hyogo H, Kan H, Fujino H, Kobayashi T, Fukuhara T, Honda Y, Nakahara T, Ohno A, Miyaki D, Murakami E, Kawaoka T, Tsuge M, Hiraga N, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Ochi H, Chayama K. Efficacy and safety of the anticoagulant drug, danaparoid sodium, in the treatment of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2015 Jun;45(6):656-62.
118. Cui SB, Shu RH, Yan SP, Wu H, Chen Y, Wang L, Zhu Q. Efficacy and safety of anticoagulation therapy with different doses of enoxaparin for portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Aug;27(8):914-9.
119. Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, Tata C, Zecchini R, Gitto S, Petta S, Lei B, Bernabucci V, Vukotic R, De Maria N, Schepis F, Karampatou A, Caporali C, Simoni L, Del Buono M, Zambotto B, Turola E, Fornaciari G, Schianchi S, Ferrari A, Valla D. Enoxaparin Prevents Portal Vein Thrombosis and Liver Decompensation in Patients With Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012 Nov;143(5):1253-60.
120. Cerini F, Vilaseca M, Lafoz E, García-Irigoyen O, García-Calderó H, Tripathi DM, Avila M, Reverter JC, Bosch J, Gracia-Sancho J, García-Pagán JC. Enoxaparin reduces hepatic vascular resistance and portal pressure in cirrhotic rats. *J Hepatol*. 2016 Apr;64(4):834-42.
121. Cerini F, Gonzalez JM, Torres F, Puente Á, Casas M, Vinaixa C, Berenguer M, Ardevol A, Augustin S, Llop E, Senosiain M, Villanueva C, de la Peña J, Bañares R, Genescá J, Sopena J, Albillos A, Bosch J, Hernández-Gea V, Garcia-Pagán JC. Impact of

anticoagulation on upper- gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. *Hepatology*. 2015 Aug;62(2):575-83.

122. Intagliata NM, Maitland H, Caldwell SH. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2016 Jun;14(2):247-56.
123. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, Caldwell SH. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation. *Dig Dis Sci*. 2016 Jun;61(6):1721-7.
124. Intagliata NM, Maitland H, Northup PG, Caldwell SH. Treating thrombosis in cirrhosis patients with new oral agents: ready or not? *Hepatology*. 2015;61(2):738-9.
125. Martinez M, Tandra A, Vuppalanchi R. Treatment of acute portal vein thrombosis by nontraditional anticoagulation. *Hepatology*. 2014;60(1):425-6.
126. Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Mar 15;23(6):767-75.
127. Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L, Vizzini G, Tuzzolino F, Gridelli B, Bosch J. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut*. 2011 Jun;60(6):846-52.

128. Van Ha TG, Hodge J, Funaki B, Lorenz J, Rosenblum J, Straus C, Leef J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in patients with cirrhosis and concomitant portal vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006 Sep-Oct;29(5):785-90.
129. Perarnau JM, Bajou A, d'Alteroche L, Viguier J, Ayoub J. Feasibility and long-term evolution of TIPS in cirrhotic patients with portal thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Sep;22(9):1093-8.
130. Han G, Qi X, He C, Yin Z, Wang J, Xia J, Yang Z, Bai M, Meng X, Niu J, Wu K, Fan D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2011 Jan;54(1):78-88.
131. Salem R, Vouche M, Baker T, Herrero JI, Caicedo JC, Fryer J, Hickey R, Habib A, Abecassis M, Koller F, Vogelzang R, Desai K, Thornburg B, Hohlastos E, Resnick S, Lewandowski RJ, Sato K, Ryu RK, Ganger D, Kulik L. Pretransplant portal vein recanalization- transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with complete obliterative portal vein thrombosis. *Transplantation*. 2015 Nov;99(11):2347-55.
132. Clavien PA, Selzner M, Tuttle-Newhall JE, Harland RC, Suhocki P. Liver transplantation complicated by misplaced TIPS in the portal vein. *Ann Surg*. 1998 Mar;227(3):440-5.
133. De Santis A, Moscatelli R, Catalano C, Iannetti A, Gigliotti F, Cristofari F, Trapani S, Attili AF. Systemic thrombolysis of portal vein thrombosis in cirrhotic patients: A pilot study. *Dig Liver Dis*. 2010 Jun;42(6):451-5.
134. Liu FY, Wang MQ, Fan QS, Duan F, Wang ZJ, Song P. Interventional treatment for symptomatic acute-subacute portal and superior mesenteric vein thrombosis. *World J Gastroenterol*. 2009 Oct 28;15(40):5028-34.

135. Smalberg JH, Spaander MV, Jie KS, Pattinama PM, van Buuren HR, van den Berg B, Janssen HL, Leebeek FW. Risks and benefits of transcatheter thrombolytic therapy in patients with splanchnic venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2008 Dec;100(6):1084-8.
136. Ferral H, Gamboa P, Postoak DW, Albernaz VS, Young CR, Speeg KV, McMahan CA. Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score. *Radiology.* 2004 Apr;231(1):231-6

LISTADO DE ABREVIATURAS

9. LISTADO DE ABREVIATURAS

- ALT: Alanina aminotransferasa
- AST: Aspartato aminotransferasa
- GGT: Gammaglutamiltranspeptidasa
- INR: International Normalized Ratio
- MELD: Model for End-stage Liver Disease
- DPPI: Derivación percutánea portosistémica
- THFMR: Tetrahidrofolatometilenreductasa
- TVP: Trombosis venosa portal